FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968 No 29

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

NAHON Hubert

né le 19 octobre 1938 à Casablanca (Maroc)
Ancien interne de l'Hôpital Pasteur de Colmar

La réanimation dans le botulisme.

Président: M. J. WARTER, Professeur.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968 No 29

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

NAHON Hubert

né le 19 octobre 1938 à Casablanca (Maroc)
Ancien interne de l'Hôpital Pasteur de Colmar

La réanimation dans le botulisme.

Président: M. J. WARTER, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens honoraires	FONTAINE René
	CALLOT Jacques
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM. ARON Claude	Histologie
BASSET René	Clinique Dermatologique
BUCK Paul	Chirurgie Infantile
CALLOT Jacques	Parasitologie et Pathologie Tropicale
CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
CLAVERT Jean	Embryologie et Morphologie expérimentale
FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
GANDAR Robert	Clinique Gynécologique et Obstétricale 1
GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
GROS Charles	Electro-Radiologie
JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique Chirurgicales
KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
KAYSER Charles	Physiologie
KLEIN Marc	Biologie Médicale
KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
MANDEL Paul	Chimie Biologique
METZ Bernard	Physiologie Appliquée
METZGER Henri	Thérapeutique
MINCK Raymond	Chaire de Bactériologie, Virologie et Immunologie Générale.
MULLER Pierre	Clinique Gynécologique et Obstétricale 2
NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
OUDET Pierre	Pneumo-phtisiologie
SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
SCHWARTZ Jean	Pharmacologie et Médecine expérimentale
STAHL Jules	Clinique Médicale B
STEPHAN Frédéric	Pathologie expérimentale
THIEBAUT François	Clinique Neurologique
VEDRINE Jean	Stomatologie
WAITZ Robert	Hématologie
WARTER Julien	Clinique Médicale A
WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
N...	Hydrologie
N...	Hygiène.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
KARLI Pierre	Biologie Médicale
MARESCAUX Jean	Histologie
MARX Charles	Physiologie
MAYER Georges	Hématologie
ROHMER Francis	Clinique Neurologique
SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale
WINCKLER Georges	Anatomie
WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
DORNER Marc	Clinique Médicale B
ISCH François	Clinique Neurologique
KIRN André	Hygiène
JAHN Henri	Clinique Médicale B
LAVILLAUREIX Jean	Bactériologie
MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
MARCOUX François	Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
APROSIO Norbert	Anatomie
ASCH Léopold	Clinique Médicale A
BLOCH Roger	Pharmacologie
BOCKEL René	Clinique Médicale B
BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
FINCKER Louis	Clinique Médicale B
GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
HERAN Jacques	Pathologie expérimentale
ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
KEILING Roger	Electro-Radiologie
KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique 2 (Maternité)
KEMPF François	Electro-Radiologie (Clinique Médicale A)
KEMPF Yvan	Pathologie Chirurgicale (Centre de Traumatologie)
KIENY René	Clinique Chirurgicale A
KREMER Michel	Parasitologie
LANG Gabriel	Hôpital Orthopédique Stéphanie
LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture
MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
MAURER Charles	Clinique Médicale B
Mme MAYER Simone	Hématologie
MM. PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
ROEGEL Emile	Pneumo-Phtisiologie
ROHMER Albert	Institut de Puériculture
SACREZ André	Clinique Médicale A
SCHAFF Georges	Physiologie
SCHNEEGANS Ernest	Pédiatrie et Puériculture
SCHVINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale A
VERGNES René	Physique Biologique
VINCENDON Guy	Chimie Biologique
VOEGTLIN Raymond	Clinique Médicale A
WACKENHEIM Auguste	Electro-Radiologie (Clinique Neurologique)
WALTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
WARTER Pierre	Electro-Radiologie (Clinique Chirurgicale A)
WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture.

PROFESSEUR ASSOCIE

M. PHILIPPIDES Demètre — Clinique Neurologique.

A G R E G E S

MM. CHAMPY Maxime	Stomatologie
FRANK Robert	Stomatologie
KLOTZ Gilbert	O.R.L.
MEHL Jacques	Médecine Légale.

AGREGES LIBRES

MM. BEYER Paul
FORSTER Emile
HOLLENDER Louis
KUHLMANN Daniel
KUNTZMANN Jean
MULLER Jean-Nicolas

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MOISE, SINGER, TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON Max
BURGER Paul
BENOIT Jacques
ROEDERER Jean
ROHMER Paul
SCHMID Frédéric
THIODET Jean
VINTEMBERGER Pierre

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine . Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants, l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses.Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je dédie cette thèse

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Qui, tous deux, m'ont permis d'exercer le métier que j'ai choisi.

A MA FEMME

Qui m'a aidé activement pour la partie bibliographique de ce travail.

A MA FILLE

Qui m'a aidé à sa manière.

A MON ONCLE

dont la générosité m'a autorisé à entreprendre de longues études.

A MES FRERES

A MON BEAU-FRERE

A qui je dois la traduction des textes allemands.

A MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR WARTER

DIRECTEUR DE LA CLINIQUE MEDICALE A
DU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE
DE STRASBOURG.

Nous lui sommes extrêmement reconnaissant de la bienveillance avec laquelle il nous a accueilli en sa clinique et de l'intérêt dont il a bien voulu nous honorer.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MANTZ

MEDECIN-CHEF DU SERVICE DE REANIMATION
RESPIRATOIRE PASTEUR
DU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE
DE STRASBOURG.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude pour l'accueil qu'il nous a toujours réservé en son service et l'aide qu'il nous a apportée dans la rédaction de ce travail.

Nous lui savons gré de la générosité avec laquelle il nous a accordé de son temps, pourtant très précieux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MINCK

TITULAIRE DE LA CHAIRE DE BACTERIOLOGIE,
VIROLOGIE ET IMMUNOLOGIE GENERALE

Nous sommes heureux d'avoir pu lui soumettre notre travail.

Nous le remercions pour la part qu'il a prise à notre formation médicale.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F.ROHMER

PR

Nous le remercions pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à notre étude du botulisme.

Son enseignement nous sera toujours précieux.

P R E A M B U L E

Le botulisme est classiquement une intoxication provoquée par l'ingestion de substances alimentaires contenant la toxine botulique. Telle est, succinctement exprimée, la définition habituelle d'une maladie pourtant bien mystérieuse. Au point qu'une définition simple, comme celle-ci, est déjà l'objet de controverses.

A propos de huit cas traités à la Clinique Médicale A du C.H.U. de Strasbourg, et en particulier au Service de Réanimation Pasteur, nous comptons faire le point de connaissances acquises surtout en ce qui concerne la physiopathologie et le traitement.
Avançons d'emblée qu'il y a plus lieu d'être satisfait des progrès de la thérapeutique que des progrès de la physiopathologie.
Le paradoxe d'un succès thérapeutique associé à un échec relatif dans l'étude physiopathologique s'explique dans les énormes progrès d'une médecine par définition symptomatique : la réanimation.
Celle-ci réussit bien souvent là où les traitements à visée étiologique échouent : sérothérapie ou anatoxithérapie.

Notre plan sera le suivant :

- Détail des huit observations et commentaires,
- Historique et intérêt actuel du botulisme,
- Rappel bactériologique :
  - Description du bacille et les différents types de toxine,
  - Propriétés biochimiques des spores et toxines,
  - Notions de toxicité dans le botulisme.

- Absorption de la toxine :
  - Absorption intestinale,
  - La toxine : la dualité de son origine,
  - La production de toxine par les bactéries.
- Toxicité et incubation.
- Mécanisme d'action de la toxine neurotrope:
  - Historique
  - Action de la toxine à la jonction neuro-motrice,
  - Action périphérique de la toxine autre qu'à cette jonction,
  - Action centrale de la toxine botulique,
  - Action complexe de la toxine.
- Symptomatologie clinique du botulisme :
  - Anamnèse,
  - Signes cliniques,
  - Diagnostic clinique de botulisme,
  - Complications,
  - Particularités de l'accident respiratoire,
  - Formes cliniques,
  - Facteurs de gravité dans le botulisme,
  - Diagnostic différentiel,
  - Diagnostic par examens complémentaires,
  - Autres méthodes de diagnostic.
- Prophylaxie du botulisme,
- Traitement du botulisme :
  - Avant les complications,
  - Lors des complications.
- Perspectives d'avenir.
- Conclusions.

OBSERVATIONS DE MALADES

Observation de GU... Georges, 19 ans.
Admis au Service le 30.4.1946 et sorti le 23.5.1946.

Anamnèse

Le 21.4., à Pâques, M. GU... G. mange des conserves de viande.
Le jour même, ne se plaint d'aucun trouble.
Le 22.4., donc dès le lendemain, est pris de hoquet et ne peut continuer à manger, se sentant la gorge sèche. D'autre part, lui qui habituellement suait abondamment, constate que cette sudation a disparu.
Tout s'arrange le même jour, mais :

le 25.4., il mange à nouveau ces conserves et se plaint vite cette fois de troubles de la vision : il voit mal, tout est vague et brumeux et surtout il ne peut plus lire ; par ailleurs, sensation de bouche sèche.

Le 27.4, vomissement après le déjeuner, la sécheresse buccale et les troubles de la vue persistent toujours.

Le 28.4, un ophtalmologiste consulté diagnostique une paralysie de l'accomodation et lui prescrit des lunettes qui ne l'améliorent guère.

Le 29.4, vient consulter à la Policlinique pour tous ces signes, gêné surtout par la sécheresse persistante de la gorge.
Là, devant le tableau qu'il présente associant : nausée, météorisme abdominal, constipation et une sensibilité au point de Mac-Burney, on suspecte une appendicite et on hospitalise ce malade.

Ses antécédents : sont banals.

En 1941 : double hernie opérée.
En 1946 : en mars, quelques maux de gorge que l'on ne peut d'aucune façon rattacher à une diphtérie.

A l'examen

Les signes oculaires sont prédominants.
Paralysie de l'accommodation aux deux yeux avec abolition des réflexes

photomoteurs : le fond d'oeil est cependant normal.
On relève également une impression de fatigue musculaire prédominant aux mains mais généralisée aux quatre membres cependant.

Examens de laboratoire

Ile éliminent essentiellement une éventuelle diphtérie de même qu'une très improbable étiologie typhique ou para-typhique.

Examens radiographiques

Un transit pratiqué montre pour seule anomalie un intestin grêle légèrement rubanné, spasmodique.

Traitement et évolution

Le traitement est purement symptomatique et consiste essentiellement en l'administration de pilocarpine et de strychnine.

L'évolution est favorable :

Le 14.5 la sécheresse pharyngée gêne toujours beaucoup le sujet, mais,
Le 15.5 il y a amélioration de cette sécheresse : le malade avale mieux. Cependant, il ne peut toujours pas lire sans lunettes. Quand il veut lire, un livre par exemple, il est obligé de l'éloigner à au moins 0,50 m. et de le rapprocher progressivement ensuite jusqu'à la distance favorable. Par ailleurs, s'il regarde au loin, il distingue encore mal et à 12 m un homme lui paraît avoir des taches à la place des yeux.
Un examen ophtalmologique objective un déficit de l'accommodation de 3 dioptries. La vision de loin et de près est normale avec une correction appropriée.
La vision de loin n'a été troublée que parce que le malade est hypermétrope de naissance.

Le 17.5 : l'amélioration se poursuit : M. GU... peut lire sans lunettes et avale beaucoup mieux.

Le 23.5 : il quitte l'hôpital pratiquement guéri.

RESUME

Jeune homme de 19 ans ayant ingéré par deux fois des conserves de viande toxiques. Les premiers signes de maladie se manifestent après un jour d'incubation et consistent en une sécheresse de la gorge et une inhibition de la perspiration. Il n'y a alors aucune extension et au contraire, tout rentre dans l'ordre le même jour de l'apparition de ces malaises. Mais le malade reconsomme 4 jours après la première fois le même aliment toxique et deux jours après cette deuxième ingestion, se plaint de sécheresse de la

bouche et de vomissements. Une constipation surajoutée va égarer momentanément le diagnostic de botulisme. Le traitement est purement symptomatique, la récupération est progressive, la paralysie de l'accommodation étant la plus longue à disparaître.
On peut admettre à peu près un mois comme durée totale de la maladie.

Observation de GU... Georges, 25 ans
Admis le 9.5.1952 et sorti le 23.5.1952.

La particularité du cas de M. GU.. G. est que six ans après sa première atteinte, il va récidiver. MM. SCHWARTZ, CHAMPY et J.MULLER (réf. 142) ont étudié ce cas d'une part en ce qui concerne la paralysie oesophagienne, d'autre part du fait des problèmes immunologiques qu'il pose.

Anamnèse

Le dimanche 4 mars 1952 au soir, M. GU... consomme de la saucisse en conserve froide bien que celle-ci lui paraisse avariée : la boîte fait "pschiit" à l'ouverture.
Le 6 mai, ressent les premiers troubles, en l'occurrence du météorisme abdominal avec douleur diffuse péri-ombilicale.
Dans la nuit du 6 au 7, vers 2 heures du matin : vomissements alimentaires et bilieux.
Le 7 mai à 7 h. du matin, les vomissements reprennent, le malade essaie d'aller à son travail mais doit y renoncer vers 8 h. 30.
Il se plaint alors de sécheresse de la bouche, mais la déglutition est possible, il constate également une diplopie oculaire surtout pour la vision de loin.
Le 8 mai, l'asthénie devient si intense qu'elle contraint le malade à l'alitement.
Les signes précédents persistent, il n'y a pas de rétention urinaire proprement dite, mais les urines coulent doucement.
Le patient consulte alors un ophtalmologiste qui pense déjà au botulisme.
Le 9 mai, cependant, M. GU... consulte un autre médecin et lui signale alors une constipation, qui, comme il y a 6 ans, va une nouvelle fois faire penser à l'appendicite. Les manifestations digestives nettes avec ballonnement abdominal, douleur péri-ombilicale, vomissements et constipation ayant suggéré cette hypothèse.

Comme l'ont écrit MM. SCHWARTZ, CHAMPY et MULLER : "Le diagnostic d'appendicite à nouveau évoqué ne sera pas plus retenu que la première fois car les jours suivants apparaissent des troubles neuro-musculaires : c'est d'abord

une gêne à la déglutition puis les manifestations oculaires si caractéristiques du botulisme.
A l'admission, les signes oculaires sont nets. Ils se manifestent d'abord par une mydriase bilatérale avec perte des réflexes pupillaires à la lumière et à la distance. Pourtant, la musculature intrinsèque n'est pas la seule touchée (et ce fait distingue déjà nettement les paralysies oculaires du botulisme de celles de la diphtérie) ; il existe un léger ptosis gauche et une diplopie. Le malade voit comme à travers un brouillard, il ne peut plus lire. Pourtant le fond d'oeil est normal.
Aux signes oculaires, s'associent des troubles déficitaires frappant les diverses fonctions sécrétoires : la salive est rare et visqueuse, la bouche est sèche et la soif est intense. La perspiration cutanée est réduite.
Enfin, les troubles paralytiques ne se bornent pas à la seule musculature oculaire et frappent d'une façon extensive les muscles lisses et striés. Notre malade présente en effet une faiblesse musculaire généralisée, sans pourtant que les réflexes tendineux ne soient modifiés. Mais, surtout, l'oesophage et le tractus gastro-intestinal sont touchés : la déglutition est très difficile, la constipation et le météorisme abdominal demeurent".

Examens de laboratoires

Initialement l'Institut Pasteur de Paris ne décèle pas de toxine botulique dans la boîte de conserve envoyée, "mais la boîte était rigoureusement vide et séchée et une toxine botulique initiale aurait pu y être détruite par oxydation et dessication.
Par contre, sont découverts deux clostridiums qui, quelques jours plus tard, donnent confirmation du diagnostic : il s'agit de clostridium botulinum B.
Les frottis de gorge montrent simplement du streptocoque verdissant et du staphylocoque blanc.
Les examens de selles montrent quelques tricocéphales.
L'urée à l'admission est élevée : 0,72 mais elle va régresser par la suite.

Examens radiographiques

Ils démontrent les "troubles paralytiques oesophago-intestinaux caractéristiques de cette affection" selon les auteurs pré-cités. Ceux-ci notent : "... en effet, deux clichés radiographiques pris au cours même de l'hospitalisation objectivent remarquablement ces troubles : un premier cliché de l'abdomen à vide nous montre, avec les multiples poches hydro-aériques, un véritable iléus paralytique. Un second cliché nous montre l'oesophage deux heures après l'ingestion de bouillie barytée, les valécules, les sinus pyriformes et tout l'oesophage demeurent imprégnés, montrant une véritable paralysie oesophago-pharyngienne ...".

Traitement

Il est à la fois spécifique et symptomatique.

Spécifique :	Sérum anti-botulique B :	40 ml	le 9.5.52
	Anatoxine mixte :	2 ml	le 9.5.52
		2 ml	le 13.5.52
		3 ml	le 22.5.52.

Symptomatique : Pilocarpine et éphédrine essentiellement.

Evolution

La séro-anatoxithérapie entraîne des accidents allergiques importants que la suppression rapide du traitement spécifique associée à l'administration de phénergan vont rapidement arranger. Hormis ces incidents de traitement, l'évolution est favorable. Constipation et dysphagie furent les premiers à disparaître (une première selle le 12.5) ; des troubles oculaires la paralysie de l'accommodation fut la dernière à céder.

A sa sortie de clinique, M. GU... présentait encore de petits troubles oculaires dus à la fois à la paralysie de l'accommodation et à son hypermétropie et les troubles de la déglutition n'étaient plus que légers.

RESUME

Cas exceptionnel de récidive de botulisme 6 ans après une première atteinte. L'aliment responsable est de la saucisse en conserve ; le germe en cause est clostridium botulinum B. Les premiers troubles apparaissent deux jours après l'ingestion. Le tableau clinique met quelques jours à se compléter. Il y a en particulier une notable paralysie oesophago-intestinale confirmée radiologiquement. Le traitement spécifique entrepris entraîne des accidents allergiques obligeant son interruption. Seul le traitement symptomatique est poursuivi. L'évolution est favorable et en 14 jours d'hospitalisation, M. GU... est pratiquement guéri.

Observation EL... Simone, âgée de 25 ans.

Admise au Service le 8.5.61 et sortie le 24.5.61.

Anamnèse

Trois semaines environ avant sa date d'entrée à l'Hôpital, Mme EL... Simone mange du jambon fumé en compagnie d'autres membres de sa famille, dont, en particulier, sa soeur : HO... Marie-Louise qui sera la seule à tomber malade ensuite, elle aussi. Après une incubation muette de huit jours, sans

le moindre signe digestif précurseur, les premiers troubles apparaissent : des maux de gorge, une sécheresse bucco-pharyngée pénible et une dysphagie importante aux solides comme aux liquides.
Pas de céphalées, de nausées ni de vomissements.
Le lendemain de l'apparition de ces premiers troubles, le tableau s'étend et se complète avec la venue de signes oculaires : paralysie de l'accommodation complète avec impossibilité de lire et vision trouble. Installation également d'une mydriase. Pourtant, et cela est rassurant, on ne constate encore ni diplopie ni strabisme ni ptosis. Ces signes n'apparaitront d'ailleurs jamais chez cette malade.
Déjà cette absence de cette symptomatologie de mauvaise augure et la durée plutôt longue de l'incubation laissent espérer un pronostic favorable.
Avec ces troubles oculaires et sécrétoires (pas de salive), Mme EL... Simone se plaint encore d'une constipation opiniâtre rebelle aux laxatifs et d'une asthénie importante avec sensation de lourdeur dans les jambes.
Il n'y a aucun trouble de l'émission des urines.
Huit jours après la constitution de ce tableau, une évolution favorable spontanément s'amorce déjà avec une diminution de la dysphagie. Mais tous les autres symptômes persistent inchangés.
Il y a diminution de l'appétit.
Il n'y a jamais eu de fièvre.

A l'admission

On ne note aucun antécédent particulier :
l'examen clinique retrouve les signes déjà mentionnés, l'examen neurologique va préciser : une mydriase de moyenne importance avec abolition du réflexe pupillaire à l'accommodation, un réflexe photomoteur normal, la normalité des réflexes ostéotendineux.
Les examens courants de laboratoire sont normaux.
Le jambon incriminé est examiné à l'Institut de Bactériologie sans succès : la toxine de même que le clostridium n'ont pu y être décelés. Les recherches étaient aléatoires du fait que la famille avait jugé bon de stériliser tout le jambon restant.
Thorax, électrocardiogramme et fonds d'oeil sont normaux.
Pourtant, et ceci est très en faveur du diagnostic du botulisme, la radiocinématographie de l'oesophage a objectivé des troubles très importants de la déglutition.

Traitement

Le traitement spécifique se limite à l'injection d'anatoxine botulique mixte : 1 ml le 12.5 et 2 ml le 14.5.
Le traitement symptomatique consiste surtout en l'administration de vitamine B1.

Evolution

Elle est favorable. La malade a des selles dès les premiers jours d'hospita-

lisation ; les troubles de la déglutition disparaissent le 13.5 ; enfin, le 17.5, la malade arrive à lire le soir de près.

Observation HO... Marie-Louise, âgée de 22 ans
Admise au Service le 8.5.61 et sortie le 24.5.61.

Anamnèse

Soeur d'EL... Simone, intoxiquée le même jour par le même aliment, son histoire est comparable. Il y a cependant d'autres signes, une évolution légèrement différente, dans le sens d'une atteinte plus sérieuse.
L'incubation est la même : huit jours et aussi silencieuse . Les premiers signes sont identiques : sécheresse bucco-pharyngée par absence de salive, gêne considérable de la déglutition.
Le lendemain cependant, lors de l'extension de la maladie, la symptomatologie oculaire va s'enrichir d'un élément de gravité absent chez sa soeur : la diplopie. Toutefois, celle-ci sera seulement passagère.
Les signes digestifs tels que constipation, colique et ballonnement abdominal, sont également présents. Des nausées sont surajoutées.
Enfin, un signe de parésie vésicale, la rétention urinaire, totalement inexistante chez sa soeur, est chez elle manifeste.

A l'admission à l'hôpital, les symptômes sont, outre ces différences, les mêmes que chez EL... S. Il n'y a plus de diplopie en particulier.

Evolution

Elle est favorable.
La constipation met trois jours de plus que chez sa soeur à disparaître, elle se lève en même temps que la rétention vésicale, soit le 11.5.
La dysphagie disparaît le 16.5.
La paralysie de l'accommodation disparaît le 17.5.

Observation de MA... Cécile, 30 ans.
Admise le 18.11.61 et sortie le 2.12.61.

Chronologie des faits

Le samedi 11 novembre 1961, jour de fête, Mme MA..., son mari, ses beaux-parents et deux cousins mangent du jambon fumé.

Ce jambon fumé en décembre 1960 et provenant de l'élevage du père de la malade, a été cuit à feu doux, dans une marmite contenant de la choucroute. Le jambon a été placé au-dessus et de ce fait a pu être cuit d'une manière imparfaite.
D'autres jambons similaires avaient été consommés au cours de l'année sans donner lieu à aucun trouble.

La journée du dimanche 12 se passe sans ennui.

Le lundi 13.11, les troubles débutent par des nausées vers 9 h. du matin. Mme MA... est la seule à être incommodée. Elle vomit deux fois au cours de cette journée. Elle prend une verveine le soir, éprouve une sensation de mieux-être et passe une bonne nuit.

Le mardi 14, se sent mieux quoiqu'elle vomisse encore deux fois.

A partir de midi s'installe une constipation qui se révèlera opiniâtre.

Le mercredi 15, les troubles de la vision apparaissent à leur tour : au réveil, la malade ne voit plus clair, sa vision est floue, elle constate qu'elle ne peut plus lire. A partir de ce jour, Mme MA... Cécile se plaint de sécheresse de la bouche et d'une angine. Elle ne peut plus manger : "ça ne descend pas".
Il n'y a pas de jetage nasal.

Le jeudi 16 : apparition de palpitations nocturnes.

Le vendredi 17, elle consulte un ophtalmologiste qui parle de "virus".

Le samedi 18, elle se fait hospitaliser à Strasbourg.
Depuis leur apparition, les vomissements n'ont pas cessé, survenant même la nuit.

Antécédents

Thyroïdectomie il y a 6 ans à Strasbourg pour un goître entraînant une cardiothyréose.

Examen d'admission

Les signes oculaires dominent le tableau clinique avec mydriase de l'oeil droit, réflexes pupillaires abolis pour l'accommodation, se contractant faiblement à la lumière. La motilité oculaire est normale ainsi que le fond d'oeil.

Il existe donc une paralysie de l'accommodation, qui, associée aux troubles digestifs présentés par la malade, évoque d'emblée le diagnostic de botulisme.

A noter, également, une amygdalite avec angine érythémateuse mais sans fausse membrane, d'ailleurs la recherche de bacilles diphtériques dans le rhinopharynx s'est révélée négative. Il n'existe pas d'atteinte nerveuse périphérique. Par contre, la tension artérielle est à 100/60. La malade se plaint de palpitations, le pouls est rapide.

Examens de laboratoire

Examen bactériologique du jambon incriminé : A l'examen directe des parties très altérées du jambon : présence de très nombreuses spores ovales. Présence de toxine botulique du type B (typée par l'épreuve de séroprotection du cobaye). La culture de bacilles gram positif anaérobies ayant la morphologie du bacille botulique va permettre d'isoler et d'identifier le clostridium botulinum type B.

Frottis de gorge : Examen direct : présence d'assez nombreuses cellules épithéliales, de polynucléaires en nombre modéré, de cocci gram positif et de rares bacilles gram négatif.
En culture : streptocoques verdissants, staphylocoques dorés non hémolytiques, pas de bacille diphtérique.

Examen radiographique

Le cliché du thorax est sans particularité ; le diaphragme est bien mobile.

Thérapeutique

Traitement spécifique. - L'anatoxine botulique est donnée à raison de :
1 ml le 18.11
2 ml le 20.11
3 ml le 30.11.
Le sérum antibotulique est donné de la manière suivante : d'abord mixte avant l'isolement de la toxine :
40 ml le 18.11
40 ml le 19.11
40 ml le 20.11,
20 ml le 21 et le 22.11.,
puis, du type B à partir du 23, à la dose de
20 ml jusqu'au 27.11, inclu.

Traitement non spécifique. - Il consiste en strychnine, vitamines du groupe B, antihistaminiques. Egalement pénicilline, cortancyl et au début une perfusion de glucose à 5 % : un litre en intra-veineux.

Evolution

L'état de la malade va s'améliorer peu à peu ; la sécheresse de la bouche

disparaît, les troubles oculaires vont régresser partiellement durant l'hospitalisation, la récupération de l'accommodation n'étant pas totale le jour de sortie.
La malade reste fortement constipée au Service avec une selle tous les 3 jours.

RESUME

48 heures après l'ingestion d'un jambon toxique, une seule personne parmi plusieurs en ayant mangé, présente les premiers troubles: Mme MA ... qui vomit durant 4 jours avant que s'installe une paralysie de l'accommodation, une sécheresse buccale avec une angine. Le laboratoire identifie une toxine B et un clostridium B. Le traitement est classique : séro-anatoxithérapie mixte puis du type découvert, antihistaminiques pour parer aux réactions sériques, vitamines B, strychnine ... Une petite réhydratation a été nécessaire au début. L'évolution va être favorable, mais la malade quittera le service sans que la paralysie de l'accommodation ait parfaitement régressé.

Observation BA... J.P., 27 ans
Admis le 18.10.63, quitte le Service le 12.11.63.

Anamnèse

Il s'agit d'un homme que sa profession (représentant) a conduit à une hygiène alimentaire défectueuse. Dans les jours précédents, le 12 octobre, il aurait ingéré des conserves et du jambon peut-être avariés.
Toujours est-il que le samedi 12 octobre, M. BA... commence à présenter des troubles de la vue : il voit flou surtout à courte distance et ne peut plus lire ni écrire, se plaint ensuite d'une sécheresse de la bouche et présente quelques nausées ; il consulte un médecin lundi qui pratique une prise de sang.
Constipé chronique, il ne fait pas trop attention au début d'une constipation qui va s'installer, complétant le tableau.
Le vendredi suivant, les troubles persistant inchangés, le malade va voir un ophtalmologiste qui porte le diagnostic de botulisme et le fait hospitaliser.

Antécédents

Constipé chronique depuis l'âge de 14-15 ans. Traité par de nombreux médicaments et est souvent 4 à 5 jours sans aller à la selle. Céphalées fréquentes depuis des années. Par ailleurs, le malade respire par la bouche : déviation

de la cloison nasale. A souvent des urines troubles avec brûlures à la miction.
A 14 ans : amygdalectomie.
Auparavant : angines fréquentes avec atteinte rénale et albuminurie résiduelle. Scarlatine, rougeole.

Examen d'admission

On retrouve paralysie de l'accommodation avec lecture impossible et vision trouble. Il existe par ailleurs toujours une constipation et une sécheresse de la muqueuse buccale ainsi qu'une fièvre à 38°. Le réflexe pupillaire à la lumière est positif mais paresseux. L'examen ophtalmologique confirme la paralysie de l'accommodation et montre que la vision est possible avec des verres de presbyte. Il n'y a pas de paralysie de la musculature extrinsèque. L'examen clinique ne montre d'ailleurs pas d'autres paralysies. A signaler blépharo-conjonctivite chronique.

Examens complémentaires

Thorax : brides pleurétiques de la base gauche.
Electrocardiogramme : normal.
Examens humoraux courants : normaux.

Traitement

Il consiste essentiellement en séro-anatoxithérapie :

sérum antibotulique mixte :	50 ml le 18.10
	40 ml le 19.10
	40 ml le 21.10
	20 ml le 23.10.
anatoxine botulique mixte :	1 ml le 18.10
	2 ml le 26.10.

A ce traitement sont adjoints des antihistaminiques (antistine) du sérum physiologique (un litre en sous-cutané) et des vitamines du groupe B.

Evolution

L'état du malade va s'améliorer peu à peu et à la sortie de la clinique, la paralysie de l'accommodation aura disparu.

RESUME

Jeune homme de 27 ans, ayant mangé à une date indéterminée des conserves et du jambon peut-être avariés (pris au dehors ; il a été impossible de retrouver les aliments suspects pour analyse). La paralysie de l'accommodation apparaît la première avec quelques nausées, une sécheresse des muqueuses et une constipation plus opiniâtre que la constipation

habituelle à ce sujet.

Le traitement consiste en séro-anatoxithérapie commencée le 18, donc 6 jours après le déclenchement de la maladie, en vitamines B, réhydratation, anti-histaminiques. Le malade va guérir et à sa sortie de l'hôpital le 12.11, soit un mois après le début de son affection, sa paralysie de l'accommodation a disparu.

Observation M... Marie, âgée de 36 ans

Transférée le 26.2.67 et retransférée le 19.4.67.

C'est la malade la plus gravement atteinte de notre série et celle ayant nécessité la plus longue réanimation du fait d'un coma de 56 jours.

Elle est malheureusement décédée le 21.4.67, deux jours après son transfert à son hôpital d'origine.

Anamnèse

Le dimanche 19 février, dans la soirée, Mme M..., 36 ans, sans profession, mange du jambon à l'os, vendu par un boucher, en compagnie de sa famille. Le lundi 20 février s'installe une constipation et des vomissements apparaissent. Durant trois jours, son état général va s'altérer du fait de vomissements répétés ; ceux-ci, associés à la ténacité de la constipation font que le médecin qui la voit pour la première fois pense à une méningite et évoque ce diagnostic quand il l'adresse à l'hôpital le plus proche.

Dans le Service de médecine de cet hôpital, le diagnostic de méningite est vite rejeté : pas de raideur de nuque, pas de signe de Kernig.
Par ailleurs, l'abdomen est souple.
Mais ce qui retient d'emblée l'attention est la richesse de la symptomatologie oculaire, à elle seule très révélatrice : ptosis bilatéral et irréductible, diplopie, mydriase intense et n'ayant aucune réaction à la lumière, paralysie oculo-motrice.
Sont remarquées également : la sécheresse bucco-pharyngée, la dysphonie, l'apathie, la grande fatigue que ressent la malade.
Le reste de l'examen clinique montre seulement une légère hyperréflectivité globale.
On pose alors le diagnostic de botulisme quoiqu'à ce moment on n'ait pas connaissance de la consommation d'aliment suspect.
A souligner qu'à ce moment aucun trouble respiratoire n'est constaté : ni cyanose, ni dyspnée.

La malade est mise sous surveillance pour la nuit qu'elle passe tranquillement.

Le lendemain, 24 février, son mari vient lui rendre visite. Il apprend aux médecins que du jambon à l'os a été consommé le 19 et présente lui-même une mydriase ne réagissant pas à la lumière. Il refuse l'hospitalisation et affirme que ses 5 enfants (de 3 à 12 ans) n'ont pas touché à l'aliment suspect.

Du sérum et du vaccin antibotuliques sont demandés à l'Institut Pasteur de Strasbourg et la patiente reçoit 40 ml de sérum et 2 ml d'anatoxine.
Le même soir, de façon tout à fait imprévisible, survient un arrêt cardio-respiratoire brutal nécessitant un massage cardiaque externe, une intubation et une respiration assistée par appareil de Bird.
L'arrêt cardio-respiratoire a duré de 5 à 7 minutes environ.
Une trachéotomie est pratiquée à 23 heures.

Le 25.2, Mme M... reçoit encore 40 ml de sérum.
Son transfert au Service de Réanimation Respiratoire Pasteur de Strasbourg est décidé.

A noter encore que :
le mari a été finalement hospitalisé le 26.2 à l'hôpital le plus proche, un des 5 enfants a été également transféré dans la journée du 26 en Clinique Infantile pour une symptomatologie typique de botulisme, les 4 autres enfants restant en observation.

A l'admission à Strasbourg

On note un coma carus sans aucune réactivité, avec apnée, rigidité, hyperréflectivité, signe de Babinski bilatéral et mydriase paralytique. L'examen par ailleurs ne relève qu'une sécheresse des muqueuses et quelques râles bronchiques bilatéraux. Les bruits du coeur sont réguliers, le pouls est à 72, la température à 37°. Le fond d'oeil est normal et l'électroencéphalogramme objective une dysrythmie lente généralisée.

Bactériologie

Les recherches à partir de l'aliment incriminé se sont révélées positives : il s'agissait d'une toxine botulique du type B.

Thérapeutiques

La thérapeutique symptomatique va prendre le pas, ici, sur la thérapeutique spécifique. Voyons cependant celle-ci tout d'abord :

Traitement spécifique : La sérothérapie spécifique est poursuivie :
le 26.2, la malade reçoit 60 ml de sérum dont 20 en perfusion et 40 en sous-cutané.
le 27.2, 40 ml de sérum sont encore administrés en sous-cutané.

Traitement de réanimation : Il va consister en une ventilation assistée par appareil d'Engström, poursuite de la réhydratation parentérale et des soins de nursing, mise en place d'une sonde gastrique, antibiothérapie en raison d'une discrète surinfection bronchique.
Cette malade hospitalisée du 25 février au 19 avril, sans retrouver sa connaissance, va bénéficier d'une assistance respiratoire prolongée avec une surveillance clinique et biologique attentive:

la bonne perméabilité de l'orifice de trachéotomie et de l'arbre respiratoire a été assurée en premier lieu : aspirations fréquentes, changements de canules, soins régionaux de propreté ...
Des contrôles spirographiques particulièrement lors des essais de débranchement.
Des électrocardiogrammes qui resteront normaux.
Des clichés du thorax montrant quelques signes d'hypertrophie ventriculaire gauche et une discrète surinfection bronchique.
Des contrôles biologiques nombreux que nous avons notés à la fin de cette observation.

Les dosages répétés du sang artériel témoignent dans l'ensemble d'un bon contrôle de l'équilibre acido-basique de cette malade. A noter toutefois une tendance à l'alcalose gazeuse liée à une certaine hyperventilation si fréquente chez les malades placés de façon prolongée sous prothèse respiratoire.
Quant aux dosages des électrolytes dans les urines, ils montrèrent tout au long de l'évolution une tendance à l'hyperkaliurie, reflet probable d'un catabolisme cellulaire intense, imparfaitement corrigé par une alimentation pourtant substantielle par sonde gastrique.

La réhydratation obéit aux règles classiques maintenant des perfusions de longue durée : un cathéter veineux transcutané placé au bras permet des transfusions sanguines, des perfusions de solutions chlorurées sodiques (à 9 o/oo) ou glucosées à 5,10 ou 30 %, additionnées de chlorure de potassium et d'insuline, de solutions d'acides aminés, d'antibiotiques (pénicilline, terramycine, solnicol), d'hydrocortisone, de vitamines diverses, de T.H.A.M., d'héparine ...

La mise en place d'une sonde gastrique va permettre une alimentation satisfaisante (en moyenne 2.000 calories par jour avec apport protéique important .-70 g par 24 heures).

Une sonde urinaire à demeure a permis de contrôler régulièrement la diurèse. L'ajustement de ces thérapeutiques diverses a été réalisé au jour le jour grâce aux dosages quotidiens au début d'urée et d'électrolytes sanguins et urinaires, de glucose, grâce enfin aux mesures répétées de l'hématocrite, de la protidémie, de l'osmolarité du plasma ainsi qu'au contrôle périodique du poids du corps.

La mise de la malade sur matelas alternating n'a pu empêcher l'apparition d'une escarre cutanée qu'un renforcement du nursing et de l'antibiothérapie permit de maîtriser rapidement.

Progressivement, l'autonomie respiratoire réapparaît, permettant des tentatives de ventilation spontanée , d'abord discontinues, puis à partir du 5.4, le sevrage définitif de l'Engström.

DATES	FREQUENCES	VOLUME COURANT SPONTANE	VENTILATION-MINUTE
3/3	34/mn	250 ml	7 l
4/3		300 ml	
6/3		300 ml	
8/3	32/mn	350 ml	8 l
13/3	32/mn	400 ml	13 l
17/3	32/mn	350 ml	8 l
1/4	L'appareil d'Engström est débranché plusieurs heures par jour.		
5/4	La respiration est jugée satisfaisante au vu de l'état clinique et des dosages des gaz de sang artériel.		

Par contre, l'évolution neurologique est celle d'une décérébration.

La malade reste dans un coma carus avec un réflexe cornéen positif des deux côtés et des photomoteurs absents. La mydriase est accentuée. L'hypertonie musculaire est généralisée. Les réflexes ostéo-tendineux aux membres supérieurs (particulièrement deltoïdiens et bicipitaux) sont présents. Les réflexes aux membres inférieurs : rotuliens et achiléens sont également présents.
On obtient un signe de babinski bilatéral avec ébauche de triple retrait. Il n'y a aucune réaction aux stimulations douloureuses en dehors d'une accentuation de la contracture lors des aspirations trachéales avec extension des membres supérieurs et pronation des mains.

Le 6/3, une réaction modérée aux stimulations douloureuses est obtenue avec un réflexe cilio-spinal positif.

Le 10/3, l'examen met en évidence une légère spasticité et les réflexes ostéo-tendineux s'ils restent positifs aux membres inférieurs sont pratiquement inexistants aux membres supérieurs. Il y a de petits mouvements de paupières (clignements) et de petits mouvements pendulaires des yeux.

Le 13/3, le réflexe rotulien droit est beaucoup plus marqué que le gauche.

Le 17/3 le changement important est l'apparition d'un réflexe photomoteur positif. Il y a de petites réactions aux stimulations nociceptives mais pas de réflexe de défense à la menace ou au bruit.

A aucun moment la conscience n'est revenue.

L'examen général apporte peu de modifications par rapport à l'état initial. L'auscultation cardiaque ne révèle ni bradycardie ni tachycardie ni souffle. L'auscultation pulmonaire montre juste à un moment les signes d'une petite infection. Tension artérielle et pouls oscillent autour de chiffres normaux : 120/80, en moyenne pour la tension, 70 à 80 pour le pouls, la température excèdera rarement 38°. Aucun météorisme abdominal n'est constaté durant son séjour. Il n'y a pas, enfin, d'infection bucco-pharyngée.

L'état clinique, malgré la persistance du coma s'avérant satisfaisant sur le plan respiratoire et nutritionnel, le transfert de la malade à son hôpital d'origine est décidé le 19.4.67, après 54 jours de traitement.

Malheureusement, deux jours plus tard, Mme MARIE... devait décéder d'encombrement trachéo-bronchique confirmé par l'autopsie.

RESUME

Malade de 36 ans, transférée d'un hôpital périphérique le 25.2 dans un état très grave : à la suite d'une intoxication botulinique elle a fait un arrêt cardio-respiratoire ayant nécessité massage cardiaque, externe puis intubation et trachéotomie avec respiration assistée par l'appareil de Bird. C'est dans un coma carus qu'elle entre au Service de Réanimation Respiratoire.

Modalités d'intoxication : dans la soirée du dimanche 19 février, cette personne avait ingéré ainsi que d'autres membres de sa famille un jambon à l'os . Son mari et un de ses fils devront ultérieurment être également hospitalisés.

Le laboratoire a reconnu la toxine botulique B dans l'aliment suspecté.

Incubation : le lendemain, une constipation qui va se révéler tenace apparaît, elle s'associe à de fréquents vomissements durant les trois jours qui précèdent l'hospitalisation.

Extension : 4 jours après l'intoxication, la symptomatologie oculaire est au grand complet. Or, on sait que si les signes suivants : paralysie de l'accommodation, ptosis et mydriase s'installent en moins de 4 jours, le pronostic s'assombrit, d'autant plus que l'incubation est brève : une nuit. Ces signes de mauvaise augure précèdent l'arrêt cardio-respiratoire survenu le 24.2 au soir, soit 5 jours exactement après le repas toxique.

Evolution : malgré le traitement spécifique et symptomatique, la malade trachéotomisée et ventilée sous Engström pendant 40 jours, ne retrouve jamais sa connaissance et meurt le 21.4.

L'évolution fatale précédée d'une longue période de décérébration, est la conséquence de l'anoxie cérébrale par arrêt cardio-respiratoire de 7 minutes survenu au 5° jour de l'évolution du botulisme.

RAPPORT D'AUTOPSIE MEDICO-LEGALE

(procédée par le Professeur A.J.CHAUMONT).

L'autopsie médico-légale du corps de la Dame R... a été pratiquée le 25 avril 1967 à l'Institut de Médecine Légale de l'Université de Strasbourg où le corps avait été transporté.

L'examen externe du corps ne permet de découvrir aucune trace de violence. Les ongles sont cyanosés et les lividités violacées aux parties déclives. On note une trachéotomie.

Après ouverture thoraco-abdominale, les poumons sont extraits. Ils sont volumineux et ont un aspect marbré, avec des plages violacées et des zones plus claires d'emphysème aigu. A la coupe, on constate que les 4/5 du parenchyme pulmonaire, aussi bien dans le poumon droit que dans le poumon gauche, sont le siège de lésions broncho-pneumoniques massives.
Le coeur est de taille normale, mais les cavités droites en sont légèrement dilatées. Myocarde mou et flasque. Les artères coronaires sont libres.
L'estomac est vide : ses parois ne présentent pas de lésions.
Le foie est congestif ainsi que la rate. Pancréas, reins, intestins, vessie, organes génitaux sont sans particularités.

Ouverture du crâne : pas d'ecchymose du cuir chevelu, pas de fracture du crâne, pas d'hémorragie méningée ni cérébrale. On note seulement une légère congestion des vaisseaux cérébraux.

Discussion

Mme RI... avait été intoxiquée par du jambon avarié et admise le 27.2.67 au Service de réanimation de la clinique médicale A des Hospices Civils de Strasbourg (chef de Service, Professeur MANTZ). La malade était dans le coma et le diagnostic de botulisme fut porté.

L'analyse bactériologique du jambon, faite par le professeur MINCK, a confirmé la présence dans la viande de toxine botulinique.

Malgré les traitements les plus modernes, la malade est restée dans le coma pendant les deux mois qu'elle a passés à la Clinique. Elle a été ramenée à son domicile le 19 avril 67. Elle est décédée le 23 avril 67.

L'autopsie a révélé les causes du décès : il s'agissait d'une bronchopneumonie massive et bilatérale. Une telle affection représente la complication habituelle et fatale chez les malades dans le coma et qui doivent subir une assistance respiratoire.

Il est donc établi que le décès est une conséquence directe de l'intoxication par le jambon avarié.

Divers prélèvements organiques, pratiqués au cours de l'autopsie, ont été remis au Professeur MINCK de l'Institut de Bactériologie de Strasbourg.

L'analyse ne permet de retrouver qu'une flore microbienne post-mortem. Cela n'est pas pour surprendre car la toxine botulinique est très difficile à retrouver sur le sujet victime d'intoxication, surtout deux mois après la phase aiguë.

Conclusions

La mort de Mme RI... a été provoquée par une broncho-pneumonie massive et bilatérale, complication tardive des troubles respiratoires causés par l'intoxication botulinique.

o

Voici quelques détails concernant les données biologiques et électro-encéphalographiques que nous avons essayé de grouper en tableaux :

Tableau n° 1 : Electrolytes et urée dosés dans les urines.

Tableau n° 2 : Electrolytes et urée dosés dans le sang ainsi que glycémies et hématocrites.

Tableau n° 3 : Mesures gazométriques dans le sang artériel.

Tableau n° 4 : Protéinogramme.

Tableau n° 5 : Numérations, formules sanguines, vitesses de sédimentation.

Enfin, les comptes rendus électro-encéphalographiques.

o

Electrolytes et urée urinaires

DATES	CHLORE	SODIUM	POTASSIUM	UREE
26/2	2,00/2,20	0,20/0,22	3,42/3,78	26,0/31,2
27/2	1,14/1,36	0,30/0,36	2,60/3,10	26,0/31,2
28/2	2,14/4,50	0,34/0,71	1,94/4,10	19,4/40
1/3	2,00/6,20	0,20/0,62	1,80/5,60	11,2/34
2/3	2,12/2,65	0,40/0,50	2,50/3,10	18,4/35,9
3/3	1,46/2,92	0,26/0,52	2,50/4,20	15,0/30,0
5/3	1,84/4,80	0,44/1,14	2,20/5,70	16,8/43,8
7/3	2,05/7,80	0,46/1,84	3,68/6,40	14,8/56,3
21/3				12,6/18,9
29/3	2,40/3,6	0,60/0,90	3,30/4,96	10,6/15,9
12/4	3,55/2,50	0,60/0,42	4,44/3,10	20,6/14,4

Tableau n° 1. Les chiffres de gauche sont exprimés en grammes par litre, les chiffres de droite en grammes par 24 heures.

Electrolytes et urée dosés dans le sang, glycémies, hématocrites

DATES	CHLORE	SODIUM	POTASSIUM	UREE	GLYCEMIE	HEMATOCRITE
26/2	3,73	3,37	0,118	0,36	1,35	35 %
27/2	3,70	3,22	0,138	0,44	1,47	34 %
28/2	3,76	3,20	0,136	0,46		
1/3	3,68	3,12	0,154	0,43		
2/3	3,68	3,14	0,168	0,39		
3/3	3,60	3,04	0,146	0,39	2,60	28 %
4/3	3,70	3,36	0,158	0,57	2,14	34 %
6/3	3,61	3,00	0,140	0,43	2,44	38 %
8/3	3,43	3,18	0,156	0,32	1,23	38 %
15/3	3,52	3,26	0,160	0,38	1,43	
21/3	3,71	3,04	0,162	0,36		39 %
22/3	3,71	3,04	0,162	0,36		39 %
30/3	3,68	3,26	0,156	0,30		44 %
13/4	3,59	3,10	0,148	0,29		40 %

Tableau n° 2. Unités exprimées en grammes par litre.

Les examens à la recherche de sucre, d'albumine ou d'urobilinogène dans les urines ont été négatifs.
La diurèse a oscillé entre 1.000 et 2.000 ml par 24 heures, la moyenne journalière étant de 1.500 ml.

DATES	CO2 TOTAL (RESERVE ALCALINE)	pH ARTERIEL	SATURATION OXYGENE	Pa CO2 CALCULEE	Pa CO2 MESUREE	Pa CO2
26/2	24 vol.%	7,62	98 %	10 mm Hg	24 mm Hg	77 mm Hg
27/2	54 " "	7,57	96 %	27 " "	34 " "	101 " "
28/2	47,5" "	7,51	96 %	27 " "	34 " "	146 " "
1/3	52,5" "	7,44	97 %	35 " "	44 " "	123 " "
2/3	62 " "	7,48	96 %	38 " "	49 " "	86 " "
3/3	57 " "	7,49	96 %	34 " "	46 " "	129 " "
4/3	56 " "	7,37	97 %	42 " "	53 " "	120 " "
6/3	50 " "	7,54	96 %	27 " "	37 " "	112 " "
30/3	46 " "	7,56	94 %	23 " "	26 " "	88 " "
13/4	51 " "	7,50	94 %	29 " "	42 " "	75 " "

Tableau n° 3. Gazométrie

DATES	27/2	2/3	6/3	8/3	30/3	13/4
Protéines totales	54,0	57	60	57	69	67,5
Sérines	30,0	27	24	24	27	27
Globulines	24,0	30	36	33	42	40,5
Rapport sérine / globuline	1,25	0,90	0,67	0,73	0,64	0,67

Tableau n° 4. Protéinogramme. Unités exprimées en grammes par litre.

DATES	27/2	2/3	6/3	8/3	16/3	22/3	30/3	13/4
Hb	55 %	62 %	66 %	73 %	76 %	75 %	80 %	75 %
G.R.	3,3 M	3,7 M	4,1 M	4,1 M	4,2 M	4,2 M	4,5 M	4,1 M
G.B.	6500	7000	12500	13400	8000	5700	8500	6400
Lympho.	8 %	15 %	17 %	3 %	10 %	24 %	10 %	11 %
Poly.	84 %	77 %	81 %	56 %	85 %	66 %	81 %	68 %
Eosino.		2 %				44 %	5 %	8 %
Mono.	8 %	2 %		1 %	2 %	5 %	3 %	9 %
Myeloc.					1 %	1 %	2 %	
Plasmoc.								1 %
VS.	8/24				38/62			

Tableau n° 5. Numération, formule, VS.

- -

Comptes rendus électro-encéphalographiques

25.2 : tracé caractérisé par la présence de rythmes à 10-12 c/S ; prédominant dans les dérivations antérieures et temporales tandis que dans les régions occipitales on recueille des ondes théta.
Sur cette activité se greffent de façon pseudo-rythmique des bouffées d'ondes lentes généralisées faiblement voltées et par intermittence, des ondes bi et triphasiques antérieures. Il n'y a pas de réactivité aux stimulations.

27.2 : L'activité électrique s'est modifiée et l'on recueille maintenant une activité électrique à 16 c/s, de modulation paroxystique souvent groupée en fuseaux et généralement suivies par une ou plusieurs ondes lentes delta faiblement voltées. Cette activité ne réagit pas aux stimulations. L'aspect morphologique est celui des spindles du stade II du sommeil normal.

28.2 : On retrouve encore de rares bouffées de rythmes rapides à 16 c/s, mais l'essentiel du tracé est constitué par une dysrythmie lente à prédominance fronto-temporale. Dans les dérivations occipitales s'inscrivent des rythmes à 8-9 c/s, il n'y a pas de réactivité aux stimulations.

1.3 : L'activité électrique s'est nettement ralentie et on enregistre maintenant des rythmes à 6-7 c généralisés mais toujours prédominant dans les régions temporales parfois entrecoupés par des ondes théta et delta faiblement voltées. A signaler la réapparition de la réactivité aux stimulations douloureuses qui entraîne une désynchronisation avec aplatissement du tracé.

2.3 : Le tracé garde les mêmes caractéristiques mais il prend un aspect pseudo-rythmique avec des phases de dépression de l'activité d'une durée d'une seconde environ entrecoupant les phases où prédominent les rythmes à 6-7 c/s. Il existe également des anomalies lentes delta mais dont la nature serait artéfactielle.

3.3 : L'activité électrique est légèrement plus voltée, plus rapide et surtout plus continue. Aux rythmes à 7 c/s se surajoutent de nombreuses ondes lentes delta à prédominance antérieure. Les stimulations douloureuses font apparaître des artéfacts musculaires qui masquent la réactivité de l'E.E.G.

4.3 : idem.

6.3 : Ce tracé se caractérise par la succession par intervalles variables de deux types d'activités, d'une part, des séquences où prédomine une activité théta à 5-6 c/s., diffuse, bilatérale, réagissant parfaitement aux stimulations douloureuses et d'autre part, des périodes pendant lesquelles l'activité dominante est beaucoup plus lente mais à prédominance delta monomorphe et polymorphe, assez fortement voltée et réagissant très peu aux stimulations.

7.3 : On ne retrouve pas sur cet enregistrement de contrôle les deux types d'activité notés antérieurement. Les tracés actuels se caractérisent par une dysrythmie lente théta et surtout delta diffuse, généralisée, réagissant très peu aux stimulations douloureuses.

8.3 : Il existe à nouveau une alternance des deux types d'activités : d'une part, des séquences où prédomine une activité théta à 6 c/s. entre-

coupée de rythmes plus lente et d'autre part des séquences représentées par une dysrythmie lente delta généralisée plus voltée dans la région fronto-temporale. Il faut noter par ailleurs que la survenue de la phase d'ondes lentes est souvent précédée par un aplatissement du tracé durant de 2 à 4 secondes. Les stimulations douloureuses sont inefficaces.

10.3 : idem.

14.3 : Par rapport à l'enregistrement précédent, l'activité électrique est un peu moins voltée mais l'activité de fond est plus rapide et comporte de nombreuses séquences à 5-7 c/s.
On note également la présence de phases de quelques secondes pendant lesquelles l'activité électrique est fortement déprimée, pratiquement nulle. Ces phases surviennent tantôt spontanément tantôt lors de stimulations douloureuses.

16.3 : Les tracés se sont à nouveau nettement modifiés. Sur une activité lente delta et plus rarement théta généralisée prédominant dans les dérivations fronto-temporales on remarque en surmodulation de nombreux rythmes de la bande alpha à 7-8 c/s.
Les stimulations douloureuses sont suivies d'un renforcement de l'activité lente. Des phases de machonnement ne s'accompagnent pas de particularités électriques.

19.3 : Le rythme de base s'est quelque peu amélioré et on enregistre une assez longue séquence composée de rythmes à 5-6 c/s peu voltés et souvent monomorphes. Ces séquences sont généralement suivies d'un aplatissement considérable mais transitoire de l'activité électrique, lui-même suivi d'un renforcement d'une activité lente delta.
Les stimulations entraînent l'apparition d'artéfacts musculaires mais n'accélèrent pas l'activité de base.

21.3 : L'activité de base s'est à nouveau ralentie et on recueille une dysrythmie lente théta delta généralisée partiellement surmodulée de rythmes dont la fréquence atteint parfois 7-8 c/s. Ces rythmes rapides sont rarement isolés. Il n'y a plus de foyer infravolté et les stimulations restent inefficaces.

28.3 : L'activité électrique de la malade est encore pathologique et dès le début de l'enregistrement, le rythme de base est constitué par des fréquences lente théta ou delta polymorphes irrégulières, mal réparties, partiellement surmodulées par quelques rythmes plus rapides. Les stimulations douloureuses entraînent l'ouverture des yeux mais l'activité de base ne semble guère réagir à cette incitation visuelle. Au cours de la période d'ouverture des yeux, on enregistre même une séquence infra-voltée. Par la suite, la malade s'agite, des artéfacts musculaires apparaissent et l'acti-

vité de base devient plus voltée, plus continue, plus polymorphe. En fin d'enregistrement, le tracé retrouve son aspect de début.

12.4 : Mise à part une discrète augmentation du pourcentage des rythmes à 6-7 c/s., l'activité électrique de la malade ne s'est pas modifiée depuis le 20.3.67.

Observation d'ANTOINE ... âgé de 41 ans.
Admis le 27.1.67 et sorti le 5.3.67.

M. ANTOINE ..., 41 ans, est admis le 27 janvier 1967 au Service de Réanimation Pasteur de Strasbourg pour botulisme après ingestion de navets en saumure. Il est adressé par un hôpital périphérique.

Antécédents familiaux

A retenir surtout qu'il vit avec un frère aveugle qui fera l'objet de notre dernière observation.

Antécédents personnels

Hospitalisé en 1950 pour tuberculose pulmonaire au Pavillon Laënnec de Strasbourg. Il fait ensuite un séjour de quatre mois au Sanatorium d'Aubure. Après une rechute en 1965, il se fait hospitaliser à Saverne. Traitement poursuivi : Rimifon + Trecator.

Anamnèse

Le 19 janvier 1967 à midi : il mange, ainsi que son frère, des navets en saumure. Sa femme et ses enfants n'en mangent pas.
Deux heures après, son frère vomit.
L'après-midi, M. ANTOINE ... fait des courses à Strasbourg et c'est au retour que les premiers troubles apparaissent : vomissements, diarrhée, troubles de la vision (il ne peut lire que les gros caractères du journal), ptosis bilatéral, sensation de serrement de la gorge avec dysphagie, sécheresse de la bouche.

Le 20 janvier, vendredi : Le malade reste chez lui, se sentant faible. Il se plaint de céphalées supra-orbitaires et de vertiges. Les vomissements ont disparu.

Le 21 janvier, samedi : Etat inchangé.

Le 23 janvier, lundi : venue du médecin traitant qui diagnostique une angine, prescrit 3 injections de pénicilline et conseille au malade de

consulter un spécialiste oto-rhino-laryngologiste et un spécialiste ophtalmologue.

Le 26 janvier, jeudi : le malade est examiné par ces spécialistes qui l'adressent finalement à l'hôpital le plus proche.
Il y reste 24 heures avant d'être enfin transféré au Service de Réanimation Pasteur de Strasbourg avec le diagnostic de botulisme.

A l'admission à Strasbourg

On note un état général médiocre, avec asthénie, pâleur et déshydratation. L'examen relève un ptosis net avec mydriase paralytique (abolition des réflexes photomoteurs et de convergence) et diplopie. La cavité buccale, la langue et le pharynx présentent une sécheresse des muqueuses complète avec craquelures et croutes mucco-hémorragiques.
L'état de la dentition est déplorable. Le malade accuse une dysphagie complète, avec sensation de soif intense et d'autre part, une constipation opiniâtre. L'examen relève encore une rétention d'urine complète avec globe vésical. La tension artérielle était à 130/70, la température à 36°2.

Les examens complémentaires relèvent : VS : 20/42 ; urée : 0,45 ; glycémie : 0,82 ; absence de troubles électrolytiques ; hématocrite : 46 % ; Hb : 78 %; 3.650.000 de globules rouges et 5.200 globules blancs. La radiographie thoracique montre d'importantes séquelles bilatérales avec rétraction des sommets et emphysème compensateur des bases. Le contrôle spirographique objective une importante diminution de la capacité vitale à 1,300 litres et à la gazométrie artérielle : désaturation oxyhémoglobinée à 89 % ; hypercapnie discrète à 45 mm Hg, réserve alcaline : 57,5 vol. % ; pH : 7,44.

Traitement

Il a consisté en l'injection d'anatoxine associée à la sérothérapie, à la réhydratation parentérale et entérale par mise en place d'une sonde gastrique et à l'antibiothérapie.

Sérum et anatoxine

DATES	SERUM	ANATOXINE	MODE D'ADMINISTRATION
27.1	60 ml A + B		Sous-cutané (Besredka)
28.1	40 ml		" "
29.1	40 ml		" "
30.1	40 ml	2 ml	" "
31.1	20 ml		" "
1.2	40 ml		" "
27.2		2 ml	" "

A signaler que les recherches de toxine botulinique se sont avérées par deux fois négatives (recherches effectuées dans les navets en saumure).

Réhydratation parentérale et entérale

- Parentérale. - Elle permet le passage de solutions glucosées iso- et hypertoniques, additionnées de Chlorure de potassium et d'insuline, la perfusion d'acides aminés et des transfusions sanguines.

- Entérale. - La mise en place d'une sonde gastrique permet de maintenir une nutrition satisfaisante:

DATES	CALORIES	PROTIDES	VOLUME	NaCl
28.1	800	33	2,7 l.	3,5
29.1	1.300	55	"	6,6
30.1	1.660	69	"	7,2
31.1	2.150	85	"	7,4
3.2	2.460	136	"	5,5
13.2	2.500	137	"	5,5
14.2	2.250	100	"	4,3
15.2	2.250	100	"	4,3
16.2	2.250	100	"	4,3
17.2	Per os : légère alimentation.			

Antibiothérapie

En moyenne, le patient a reçu quotidiennement :

Pénicilline	:	2 x 2 M.
Streptomycine	:	1 g.
Mestinon	:	3 x 1 comprimé
Sorbostyl	:	2 x 1 ampoule
Hydrocortisone	:	2 x 50 mg.
Vitamines B1, B6, B12 et C	:	

Evolution

Cette évolution sera favorable.
Elle va pourtant s'émailler d'incidents et d'accidents dont certains auraient suffi il y a quelques années à entraîner le décès.
Fin janvier, apparaît une paralysie diaphragmatique avec encombrement, toux difficile et non productive, avec impossibilité de déglutition et stase pharyngée.
Le 3 février, l'insuffisance respiratoire s'aggrave par l'hypoventilation et l'encombrement aboutissant au coma hypercapnique qui nécessite l'intubation puis la trachéotomie avec ventilation assistée.
Cette intubation a lieu entre 12 h. et 13 h. ce jour, après administration de :

Penthotal	:	150 mg
Succicurarium	:	50 mg.

l'aspiration trachéale est abondante, il y a un petit broncho-spasme mais la sonde est bien tolérée après palfium intra-veineux.
La trachéotomie pratiquée également le 3.2 commence à 15 h. 30 et termine à 16 h. 30. Mais ce même jour, à 18 h 50, est constatée une réaction sérique : apparition de plaques érythémateuses disséminées particulièrement à la face antérieure des cuisses.

Une amélioration est obtenue en quelques jours sur le plan respiratoire.
Cependant :
Le 5 février, se développe une parotidite aiguë gauche fébrile nécessitant une antibiothérapie accrue et l'extraction de chicots dentaires.
Dès lors, l'évolution est rapidement favorable, le ptosis régresse rapidement, les réflexes photomoteurs et à l'accommodation réapparaissent. Dès le 5 février le transit digestif se rétablit.
Une respiration autonome est obtenue le 8 février, cependant, elle ne s'avère satisfaisante que le 13, permettant l'abandon complet de la ventilation assistée.
Le 17.2, on retire la sonde gastrique.
Le 22.2, une scopie du thorax montre que les coupoles diaphragmatiques sont immobiles et que la respiration se fait par l'intermédiaire des muscles thoraciques.
L'ablation de la canule de trachéotomie avec obturation de l'orifice est pratiquée le 24 février. Le contrôle trachéal tomographique et endoscopique révèle cependant une discrète sténose à 3 cm de la sous-glotte et d'autre part l'examen ORL montre une importante infection rhinopharyngée.

M. ANTOINE ... quitte le service, guéri, le 5.3 après 37 jours d'hospitalisation.

Voici le détail de quelques examens de laboratoire pratiqués en cours d'hospitalisation :

Electrolytes et urée urinaires

DATES	UREE	CHLORE	SODIUM	POTASSIUM
27.1	18,6/7,44	3,35/1,34	2,16/0,87	1,66/0,66
29.1	7,2/24,5	3,05/10,2	1,74/5,90	0,70/2,40
1.2	11,8/17,1	3,10/ 4,5	0,60/0,87	1,12/1,62
3.2	28,0/16,8	1,7 / 1,02	0,24/0,144	2,06/1,24
5.2	15,0/28,5	1,42/ 2,70	0,02/0,04	0,82/1,56
7.2	27,4/21,9	3,05/ 2,45	0,30/0,24	1,68/1,34
10.2	13	1,5	0,36	0,94
13.2	17,0/28,9	2,20/3,74	1,40/2,37	1,30/2,20
27.2	5,8/8,4	3,4 /4,90	1,9 /2,75	0,9 /1,3

Tableau n° 1. Les chiffres de gauche sont exprimés en gramme par litre, les chiffres de droite en grammes par 24 heures.

Electrolytes et urée dosés dans le sang, glycémies, hématocrites

DATES	UREE	CHLORE	SODIUM	POTASSIUM	GLYCEMIE	HEMATOCRITE
27.1	0,45	3,65	3,44	0,164	0,82	46 %
28.1	0,54	3,71	3,04	0,152	0,78	47 %
30.1	0,24	3,75		0,122		44 %
2.2	0,33	3,48	3,10	0,134	1,46	44 %
4.2	0,40	3,54	3,06	0,124	2,40	44 %
6.2	0,22	3,98	3,22	0,148	1,63	
8.2	0,38	3,75	3,02	0,186		42 %
11.2	0,31	3,60	3,10	0,150	1,58	40 %
14.2	0,43	3,66	3,26	0,164	1,45	41 %
22.2	0,45	3,66	3,22	0,170		49 %
28.2	0,33	3,74	3,02	0,150	1,20	43 %

Tableau n° 2. Unités exprimées en grammes par litres.

Gazométrie

DATES	CO2 TOTAL (RESERVE ALCALINE)	pH ARTERIEL	SATURATION OXYGENE	Pa CO2 CALCULEE	Pa CO2 MESUREE	Pa O2
30.1	57,4 vol.%	7,44	89 %	38 mm Hg	45 mm Hg	73 mm Hg
2.2	68,5 vol.%	7,42	98 %	47 mm Hg	52 mm Hg	85 mm Hg
4.2	62,5 vol.%	7,53	99 %	34 mm Hg	40 mm Hg	132 mm Hg
6.2	60 vol.%	7,42	97 %	41 mm Hg	50 mm Hg	119 mm Hg
8.2	60 vol.%	7,42	91 %	41 mm Hg	52 mm Hg	72 mm Hg
11.2	63,2 vol.%	7,5	93 %	36 mm Hg	40 mm Hg	78 mm Hg
14.2	61,6 vol.%	7,5	94 %	35 mm Hg	40 mm Hg	79 mm Hg

Tableau n° 3. Outre ces mesures, l'osmolarité a été également contrôlée : elle est à 291 m. os le 30.1.

Un protéinogramme, en date du 14.3, donne les résultats suivants :

Total : 66 g
sérum-albumine : 21 g
sérum-globuline : 41 g
rapport Sérine/globuline = 0,47.

Formules sanguines

DATES	28.2	2/3	7/3	8/3	11/3	14/3	22/3	28/3
Hb	78 %	75 %	64 %	76 %	70 %	69 %	93 %	75 %
G.R.	3,65 M	3,6 M	3,05 M	3,35 M	3,1 M	3,35 M	4,3 M	3,5 M
G.B.	5200	9400	7300	8300	8000	7000	5600	6500
Lympho.	7 %	7 %	6 %	9 %	11 %	10 %	23 %	20 %
Polyn.	81 %	84 %	89 %	89 %	84 %	86 %	64 %	70 %
Eosin.	1 %	2 %						
Baso.		1 %					2 %	
Mono.	11 %	5 %	5 %	2 %	5 %	2 %	5 %	8 %

Tableau n° 4. M = million ; G.R. = globules rouges ; G.B. = globules blancs.

Observation LOUIS ..., âgé de 55 ans.
Admis le 2.2.67, sorti le 18.2.67.

M. LOUIS ..., 55 ans, aveugle complet des suites d'une cataracte bilatérale, est admis au Service de Réanimation Pasteur de Strasbourg, le 2.2.67 avec le diagnostic de botulisme porté par son médecin traitant.

Le 19 janvier 1967, dans la soirée (22 h.), M. LOUIS ... est pris de : douleurs épigastriques violentes, de nausées, et de vomissements.

Il avait partagé le repas de son frère ANTOINE ... : des navets en saumure.

Après ces vomissements, le sujet passe trois jours sans grand trouble sinon une asthénie assez prononcée et quelques frissons.

Le troisième jour, il note : une dysphagie intense, surtout aux aliments secs, des vomissements, une constipation opiniâtre, une soif intense avec sécheresse de la bouche et sensation de brûlure de la langue et des narines.

A l'admission à Strasbourg, l'examen clinique montre :

un malade en bon état général, aveugle (glaucome chronique opéré en 1948). La langue est dépapillée, sèche, la palpation de la région épigastrique est légèrement douloureuse, l'examen neurologique ne montre pas d'anomalie, il n'y a pas de troubles neurovégétatifs. Les examens complémentaires (bilans sanguins usuels, radiographie thoracique) se sont avérés normaux.

Le traitement

a consisté en l'administration d'anatoxine antibotulique : 1 ml le 4.2 ; 2 ml le 9.2. La bénignité de l'affection fait renoncer à la sérothérapie. Egalement : vitaminothérapie et mestinon (prostigmine).

L'alimentation n'a été délicate qu'au début du séjour et a nécessité des repas fluides mais il n'a pas été nécessaire de passer une sonde gastrique.

Evolution

Le malade est sorti du Service, guéri, le 18.2.1967.
Une troisième injection d'anatoxine par voie sous-cutanée est conseillée pour le 24.2.

o

Il nous a paru intéressant de regrouper ces 9 observations sous formes de tableaux précisant :

1) Les données générales concernant les malades,
2) Les détails de la symptomatologie ophtalmologique, oto-rhino-laryngologique, digestive et urinaire,
3) Les relations entre la symptomatologie oculaire, l'incubation et le pronostic de l'affection,
4) Les divers diagnostics envisagés lors de la première consultation médicale.

Tableau n° 1

DONNEES GENERALES CONCERNANT LES HUIT MALADES

NOM	AGE	MODALITES D'INTOXICATION	TOXINE	INCUBATION	EXTENSION
M. GU... (1946)	19 ans	Conserve de viande (1° ingestion)	?	1 jour	Aucune
M. GU... (1946)	19 ans	Conserve de viande (2° ingestion)	?	1 jour	2-3 jours
M. GU... (1952)	25 ans	Saucisse en conserve froide. Gaz à l'ouvert.	B	2 jours	5-6 jours
Mme EL... (1961)	25 ans	Jambon fumé	?	8 jours	1 jour
Mme HO... (soeur d'EL...)	22 ans	Jambon fumé	?	8 jours	1 jour
Mme MA... (1961)	30 ans	Jambon fumé	B	2 jours	3 jours
M. BA... (1963)	27 ans	Conserves & jambon suspect	?	Quelques jours	Aucune
Mme RI... (1967)	36 ans	Jambon à l'os	B	1 nuit	3 jours
M.ANTOINE ... (1967)	41 ans	Saumure de navets insuffisamment salée.	?	une après-midi	Quelques heures.
M. LOUIS ... (Frère d'ANTOINE)	55 ans	Saumure de navets insuffisamment salée	?	2 heures ? (1°signe : des vomissements)	Aucune

Tableau n° 1 (suite)

NOM, AGE, ANNEE	COMPLICATIONS	DUREE DE LA MALADIE	TRAITEMENTS	EVOLUTION
GU.., 19, 1946	Aucune	1 jour	Aucun	Guérison
GU.., 19, 1946 (2°ingestat)	Aucune	30 jours	Pilocarpine, strychnine.	Guérison
GU.., 25, 1952	Accidents sériques	17 jours	Séro-anatoxine commencée 5 j. après l'ingestion;pilocarpine,éphédrine.	Guérison
EL.., 25, 1961	Aucune	31 jours	Anatoxine mixte commencée 25 j. après l'ingestion.	Guérison
HO.., 22, 1961 (soeur d'EL.)	Aucune	31 jours	Idem que EL.	Guérison
MA.., 30, 1961	Aucune	29 jours	Séro-anatoxine commencée 7 j. après l'ingestion;strychnine vitamines B, antihistaminiques, antibiotiques, réhydratation.	Guérison
BA.., 27, 1963	Aucune	30 jours	séro-anatoxine commencée 6 j. après les 1° symptômes.	Guérison
RI.., 36, 1967	Arrêt cardio-respiratoire 5 j. après l'ingestion. Coma irréversible de 56 j.	58 jours	Sérum commencé 5 j.après l'ingestion. Réanimation : massage cardiaque, intubation, trachéotomie, Engström.	Décès par encombrement trachéo-bronchique. Une ventilation spontanée était apparue après 40 j. ss Engström.

ANTOINE, 41, 1967.	Paralysie diaphragmatique ; insuffisance respiratoire aiguë 15 j. après l'ingestion ; réaction sérique ; parotidite aiguë, rhinopharyngite.	44 j.	Séro-anatoxine commencée 8 j. après l'ingestion ; trachéotomie, Engström nécessaire 10 j.	Guerison
LOUIS, 55, 1967 (Frère d'ANTOINE)	Aucune	30 j.	Anatoxine, vitamines, mestinon.	Guérison

Tableau n° 2

DETAIL DE LA SYMPTOMATOLOGIE OPHTALMOLOGIQUE, ORL, DIGESTIVE, URINAIRE

NOM, AGE, ANNEE	SIGNES OPHTALMOLOGIQUES	SIGNES O.R.L.	SIGNES DIGESTIFS ET URINAIRES
GU.., 19, 1946	Néant	Sécheresse bucco-pharyngée.	Néant.
GU.., 19, 1946 (2° ingestion)	Paralysie accommodation, photomoteurs abolis. Fond d'oeil : sp.	Sécheresse bucco-pharyngée.	Nausées, vomissements météorisme abdominal, Mac-Burney sensible, constipat.
GU.., 25, 1952	Diplopie, paralysie accommodation, mydriase, aréflexie pupillaire à la lumière et à la convergence. Ptosis G., FO :sp.	Dysphagie et troubles de la déglutition.	Vomissements, constipation, Mac-Burney sensible, météorisme iléus oesophago-intestinal. Lenteur de l'émission urinaire.
EL.., 25, 1961	Paralys. accommodat. mydriase, réflexes pupill. positifs à la lumière, négat. à la convergence. FO : sp.	Sécheresse bucco-pharyngée, maux de gorge, dysphagie, troubles déglutition.	Néant.
HO.., 22, 1961	Idem qu'EL. avec en plus : diplopie passagère.	idem qu'EL.	idem qu'EL. excepté une rétention urinaire.
MA.., 30, 1961	Paralys. accommodat. mydriase OD, réfl. pupillaires abolis à la convergence, faible réaction à la lumière. Motilité oculaire : sp. FO : sp.	Sécheresse bucco-pharyngée, dysphagie, amygdalite avec angine érythémateuse, mais sans fausses membranes.	Nausées, constipation.
BA.., 27, 1963	Paralysie accommodation.	Sécheresse bucco-pharyngée.	Nausées, constipation.
RI.., 36, 1967	Ophtalmoplégie complète intrinsèque et extrinsèque.	Dysphonie	Vomissements, constipation.

ANTOINE, 41, (1967)	Paralysie accommodation, mydriase, abolition des réflexes photomoteurs et de convergence ; diplopie, ptosis.	Sécheresse buccopharyngée, maux de gorge, dysphagie, soif.	Vomissements et diarrhée puis constipation.
LOUIS, 55, (1967)	Aveugle depuis une cataracte.	Dysphagie	Vomissements quasi-immédiats, douleurs épigastriques violentes, constipation.

TABLEAU N° 3

SYMPTOMATOLOGIE OCULAIRE ET INCUBATION

Nom, Age, Année	Durée de maladie	Paralysie accommodation	Mydriase	Abolition réflexe pupillaire à la lumière	Abolition réflexe pupillaire à la convergence	Ptosis	Diplopie	Incubation	Signes respiratoires	Etat général
GU, 19, 1946	30 j.	+	o	+	o	o	o	1 j.	o	bon
GU, 25, 1952	17 j.	+	+	+	+	OG	+	2 j.	o	asthénie
EL, 25, 1961	31 j.	+	+	o	+	o	o	8 j.	o	asthénie
HO, 22, 1961	31 j.	+	+	o	+	o	(+)	8 j.	o	asthénie
MA, 30, 1961	29 j.	+	OD	(o)	+	o	o	2 j.	o	peu altéré
BA, 27, 1963	30 j.	+	o	(o)	+	o	o	?	o	peu altéré
RI, 36, 1967	58 j.	+	+	+	+	+	+	12 h.	Arrêt cardio-respiratoire 5 j après l'ingestion. Mort après un coma irréversible de 56 j. malgré une longue réanimation respiratoire (Engström)	
ANTOINE 41, 1967	44 j.	+	+	+	+	+	+	qq h.	Signes de déficit respiratoire contrôlés à la gazométrie une semaine après l'ingestion aboutissant à un arrêt respiratoire 15 j. après le repas toxique. Réanimation respiratoire : Engström pendant 10 j., complications diverses (accidents sériques, parotidite). Guérison.	
LOUIS 55, 1967	30 j.	Aveugle depuis une cataracte						2 h.	o	asthénie

Nous constatons que l'association d'un temps d'incubation bref et d'une symptomatologie oculaire riche est de mauvaise augure.

\+ : signe recherché franchement présent
(+) : signe recherché douteux dans le sens de la positivité.
o : signe recherché franchement absent
(o) : signe recherché douteux dans le sens de la négativité.

OD : oeil droit
OG : oeil gauche
j : jour
h : heure

Tableau n° 4

ATTITUDE DES MEDECINS AYANT VU POUR LA PREMIERE FOIS LES MALADES ETUDIES

GU... G., en 1946	Diagnostic d'appendicite évoqué.
GU... G., en 1952	Idem. (A signaler cependant que le malade avait aussi consulté un ophtalmologiste qui avait déjà pensé au botulisme).
EL... S. et sa soeur HO... M.L., en 1961.	Le diagnostic de botulisme est porté par des ophtalmologistes.
MA... C., en 1961.	Un ophtalmologiste consulté parle de "virus".
BA... , en 1963	Un médecin fait une prise de sang, mais c'est un ophtalmologiste qui fait le diagnostic et envoie ce malade à l'hôpital.
RI... M., en 1967	Méningite suspectée en raison des vomissements et de la constipation.
ANTOINE, en 1967	Un diagnostic d'angine a été posé, puis le médecin traitant a envoyé ce malade à des spécialistes ORL et ophtalmologistes.
LOUIS, en 1967.	Frère d'ANTOINE, ce qui a permis un diagnostic immédiat.

o

De ces divers diagnostics envisagés lors de la première consultation médicale, nous pouvons tirer deux conclusions :

1) Le diagnostic de botulisme est difficile au début,
2) Les signes digestifs et ophtalmologiques sont ceux qui frappent le plus.

PREMIERE PARTIE

HISTORIQUE ET INTERET ACTUEL DU BOTULISME

H I S T O R I Q U E

Le mot "botulisme" vient du latin "botula" signifiant "saucisse". En effet, les premiers auteurs germaniques croyaient cette intoxication causée uniquement par des produits alimentaires d'origine animale, et, parmi ceux-ci, la saucisse occupait une place de choix.

En 1897, VAN ERMENGEM découvre le germe responsable qu'il appelle : "bacillus botulinus".

Le mot "clostridium" vient, quant à lui, du grec "kloster" signifiant "fuseau". En effet, ce terme suggéré initialement par ZOPF, en 1885, fut adopté 20 ans après la découverte de Van Ermengem par le Comité de Classification des Types bactériens de la Société des Bactériologistes Américains, pour désigner des bacilles anaérobies ayant la forme d'un fuseau s'élargissant à une extrémité, lieu de formation de la spore. Une telle définition incluait également des plectridies et le comité souligna les propriétés anaérobies et protéolytiques de ce clostridium. A l'époque, toutes les souches de bacilles botuliniques américains reconnus étaient protéolytiques, au contraire, par exemple, de la souche non protéolytique belge. Souligner des caractères protéolytiques faussait donc d'emblée les données.

Il apparaît donc que "botulisme" comme "clostridium" sont des termes étymologiquement inadéquats et nous verrons qu'une telle erreur

de langage ne manquera pas d'avoir des répercussions facheuses dans l'évolution des idées.

Aujourd'hui encore, certains continuent à considérer JUSTINUS KERNER, en 1820, comme le "père du botulisme". MULLER, en 1870 ; HUSEMAN en 1883 et SENCKPIEHL, en 1887, entrevoient déjà les principaux signes cliniques ; mais c'est à VAN ERMENGEM que l'on doit, en 1897, la découverte de la bactérie responsable, à l'occasion de l'épidémie survenue à Ellezelles, dans le Hainaut, en Belgique, le 14 décembre 1895. Les faits ont été de nombreuses fois rapportés :

> L'étrange maladie éclata parmi les membres d'une société de musique qui avaient participé à un repas de funérailles. Ils présentaient tous des troubles visuels accompagnés de faiblesse musculaire générale, de sécheresse et de rougeur des muqueuses bucco-pharyngées, de dysphagie et de constipation. Ces symptômes durèrent plusieurs semaines, il y eut trois décès, dix autres convives faillirent mourir.
> Les personnes décédées et les plus gravement touchées avaient consommé 200 g de jambon suspect.

Le bactériologiste belge eut le mérite de faire la part entre le caractère toxi-infectieux de certains symptômes et le caractère toxémique de la majorité des autres apparaissant toujours après un temps de latence. Il découvrit le bacille botulinique et l'étudia le premier. EMILE-ZOLA, dans sa thèse en 1945, donne les principaux éléments de ces premières investigations.

L'ichtyosisme russe

Il est intéressant également de suivre la "chronique" de cet "ichtyosisme" longtemps étudié avant d'être rattaché au botulisme : ZLATOGOROFF et SOLOVIEV, en 1927, ont fait le résumé de ces travaux : En Russie, le botulisme est dû principalement au poisson salé, fumé, ou

séché, mangé sans être bouilli ou rôti. Les denrées poissonnières sont très largement consommées par les populations.
Une étrange affection, sévissant particulièrement aux bords de la mer caspienne commença à intriguer les médecins. L'habitude fut prise d'appeler cette maladie : "Ichtyosisme" la rattachant à un "poison du poisson". La nature de ce poison resta longtemps inconnue. Le gouvernement du Csar offrit même une prime pour élucider ce mystère, et, dans les cinquante dernières années du XIX° siècle, il y eut de nombreux travaux. Aucun résultat définitif ne fut obtenu. ANREP, en 1885, évoquait l'action de "ptomaïnes" (produits de dégradation des protéines), mais ARUSTAMOV, en 1891, exprima l'opinion que la maladie était de nature bactériologique. En 1914, SCHEREMET-SINSKY et BUROV découvrirent dans des poissons responsables d'empoisonnement un bacille anaérobie aux mêmes caractéristiques que celui de VAN ERMENGEM. Le lien entre ce "poison du poisson" et le microbe de Van Ermengem fut fait par KONSTANSOV. La clinique aussi bien que des recherches expérimentales sur les animaux permirent de rattacher l'Ichtyosisme au Botulisme.

INTERET ACTUEL

Fréquence, répartition, gravité

Si l'on en croit PETTY, l'intérêt a été fluctuant au fur et à mesure des années : 1910, 1920 et 1930 ont été des années d'intense recherche alors que la période 1940-1950 aurait plutôt été une décennie d'indifférence.

Puis, à nouveau, on s'est penché sur cette toxémie, peut-être, comme l'auteur le suppose, à cause d'une recrudescence en 1963.

D'autre part, de façon générale, le botulisme est considéré comme une maladie pouvant être très grave, particulièrement aux Etats-Unis, mais rare au moins de nos jours. Un de ceux qui a le plus travaillé la question

au Canada, DOLMAN écrit en 1964 qu'en moyenne et par an, il y a un peu plus de 100 épidémies et 400 décès dus au botulisme dans le monde entier ; ce qui est très inférieur, par exemple, à la morbidité due aux accidents d'automobile, chaque week-end aux Etats-Unis. "Un sens de la proportion doit être gardé sur l'amplitude du problème", écrit DOLMAN.

Cependant, en 1967, en France, DELBECQUE, BEERENS, PARIS, TAHON écrivent à propos d'un cas mortel à Lille : "... il ne faut pas s'illusionner ni sur sa rareté ni sur sa bénignité. Le Symposium tenu en janvier 1964 aux Etats-Unis, le récent Congrès de Microbiologie de Moscou de juillet 1966 attestent sa fréquence, sa gravité, sa diffusion sur tous les continents et insistent en particulier sur la fréquente méconnaissance et les problèmes nouveaux que pose le botulisme E d'origine pisciaire".

En 1966, RYCKNER note également : "Le botulisme sévit dans le monde entier : en 1956, K.MEYER recensait 5.635 cas dont 1.714 mortels dans les 50 dernières années. Un nombre relativement important de cas a été observé en Allemagne, aux USA, en Russie, ce pays utilisant largement les aliments de conserve ou le poisson séché. En France, 20 cas seulement avaient été décrits jusqu'en 1940, mais durant la dernière guerre, 1.000 intoxications se produisirent dans 500 foyers avec une mortalité très faible (1,5 %) à la différence des cas observés dans les autres pays (63,7 % de mortalité aux Etats-Unis)"

Une étude américaine de EADIE, MOLNER, SALOMON, en février 1964, annonce aux Etats-Unis entre 1950 et 1960, 214 cas dont 154 (72 %) furent mortels.

Toujours d'après DOLMAN, nous avons retenu quelques chiffres significatifs : Au Canada, par exemple, de 1919 à 1958, 18 épidémies ont été dénombrées avec 78 cas au total et 46 morts, soit un pourcentage de cas fatals de 59 %.

En 1957, et concernant le botulisme E uniquement, 32 foyers humains ont été observés dans le monde affectant 145 personnes avec 56 morts, soit un taux léthal de 38,6 %. Sur les 27 foyers observés sur les

rives du Pacifique Septentrionnal, 20 étaient situés au Japon, 4 en Colombie britannique, 2 en Alaska et un en Californie. Le plus important foyer de botulisme se manifesta en Ukraine, en 1933, dans la ville de DNEPROPETRVSK avec 230 victimes dont 94 moururent. Le véhicule était des aubergines farcies largement servies dans les restaurants. La toxine reconnue était de type A.

LEGROUX, LEVADITI, JERAMEC qui, en 1947, donnèrent ce chiffre de 1.000 intoxications repris par RYCKNER précisaient : "pendant les quatre années de l'occupation, nous avons eu connaissance de 417 foyers de botulisme, chacun d'eux intéressant en général plusieurs personnes. D'autre part, plus d'une centaine de malades légèrement atteints sont venus au laboratoire. D'après ces constatations, nous avons la certitude que durant cette période, il y eut, au minimum, en France, 500 foyers de botulisme et plus de 1.000 personnes intoxiquées.

PETTY, quant à lui, en 1965, écrit que le botulisme est très rare : 47 cas dont 15 mortels aux USA en 1963, lui paraissent beaucoup alors que, par exemple, les 22 cas recensés en 1964, seraient une moyenne plus habituelle.

Cet auteur craint cependant l'utilisation de la toxine botulique - extrêmement puissante - à des fins militaires.

Notions nouvelles

Plus que des statistiques et des chiffres, en fait peu convaincants par leur faiblesse, les bouleversements récents des théories physiopathologiques les plus admises constituent l'intérêt principal de la question.

Les points d'interrogation sont encore nombreux : il est question partout de l'affinité cholinergique de la toxine, nulle part du pourquoi de cette affinité. Par ailleurs, la théorie centrale, un moment écartée par la découverte d'une action au niveau de la jonction neuro-motrice revient au premier plan avec les enregistrements électromyographiques aussi bien

sur les animaux de laboratoire que sur l'homme malade. La découverte des "H Reflexes" de MAGLADERY et MAC DOUGALL va permettre aux chercheurs d'évoquer une levée des mécanismes inhibiteurs médullaires et par là de montrer des ressemblances avec ce qui se passe dans le tétanos. Le point d'attaque précis au niveau même de la jonction neuro-motrice reste incertain.

On ne nie plus une action directe, quoique discrète, il est vrai, du poison sur le nerf et sur le muscle.

Le fait d'un arrêt cardiaque précédant l'arrêt respiratoire (le contraire a été largement démontré) serait prouvé dans quelques observations.

Un dernier type de botulisme : type F, a été découvert en 1960. Une découverte si tardive laisse la porte ouverte à la possibilité d'autres types non encore identifiés : PETTY imagine un type "G".

Quant à la prophylaxie, des méthodes de conditionnement d'aliments très modernes, comme le vide, se sont révélées favorables au développement anaérobie du type E.

Les progrès de la réanimation

La maladie que nous étudions est rare, mais elle rentre dans le cadre des affections neuro-respiratoires et, de ce fait, bénéficie de tous les progrès du traitement de ces affections.

Cette pathologie est caractérisée par les dangers des insuffisances respiratoires et des troubles de la déglutition qui menacent ces malades.

L'épidémie de poliomyélite de Copenhague, en 1952, permit à LASSEN de codifier pour la première fois les techniques de réanimation pour ce type de troubles. La trachéotomie en particulier, devient autre chose qu'une intervention d'extrême urgence. CARA rappelle par exemple en 1957 qu'il est préférable de la pratiquer "après réanimation respiratoire ou avant que ne se produise le grand drame respiratoire". P.ABOULKER, en 1960, cite le laryngologiste américain T.C. GALLOWAY à qui revient en 1943 le

mérite de démontrer (après les tentatives de J.C. WILSON, en 1932) "le caractère bénéfique de la trachéotomie dans les encombrements des voies respiratoires d'origine neurogène, en l'espèce, poliomyélite"). ABOULKER mentionne le botulisme dans ses indications de trachéotomie. En effet, parlant des "paralysies massives de la déglutition faisant craindre ou déclanchant les fausses routes" (plus encore si elles accompagnent une paralysie respiratoire), il cite :

- les atteintes périphériques ou centrales,
- les atteintes infectieuses (Poliomyelite, Guillain-Barré),
  temporales
  toxiques (Botulisme, en particulier).

"Le rôle de la trachéotomie serait dans ces cas de permettre l'exclusion du carrefour aréo-digestif et constituerait ainsi une parade aux fausses routes et à l'encombrement secondaire".

Les travaux au cours de ces dernières années se sont multipliés, citons par exemple une "Conceptions actuelle du traitement des troubles respiratoires d'origine neurologique de l'adulte" de GOULON, DAMOISEAU, RAPIN, POCIDALO, datant de 1956. Cet article précise en particulier les indications respectives de l'appareil respiratoire branché sur une trachéotomie et du poumon d'acier.

Les deux méthodes ont été employées dans le botulisme, et à la lumière des ces indications, nous comprenons la différence des résultats obtenus.

DEUXIEME PARTIE

RAPPEL BACTERIOLOGIQUE

BACILLE : SA DESCRIPTION CLASSIQUE, LES DIFFERENTES TOXINES

Le bacille botulinique

Dans leur livre, BASTIN, MILLIEZ et BONENFANT énumèrent les caractéristiques du bacille botulique :

"... germe faiblement mobile, rectiligne ou légèrement coudé, à bouts arrondis, long de 4 à 7 mu, se présentant en culture isolé ou par paires, cilié de 4 à 8 cils et porteur de spores ovoïdes terminales ou subterminales. Gram positif, anaérobie strict, il se développe bien à basse température ; sa température optima de culture est de 20°C à 23°C. Au-dessus de 37°, il ne sporule plus. Il pousse en milieu alcalin et en présence de sucre. Il produit des gaz dans tous les milieux et dégage une odeur butyrique. Il donne un trouble uniforme en bouillon glucosé et en gélatine glucosée, les colonies apparaissent au 5° jour, jaune pâle, transparentes, entourées d'un cercle de liquéfaction. Le bacille est très protéolytique, il digère l'albumine et le sérum coagulé. Les souches doivent être repiquées tous les quinze jours en variant les milieux. La forme de résistance du germe est sa spore".

Les six types de toxine

En fait, une telle description est inexacte, car il existe 6 types de toxine botulique, et les colonies qui les secrètent ont leurs propriétés distinctes. DOLMAN et MURAMAKI, à propos d'un nouveau type : "F", ont fait, en 1961, un historique détaillé des découvertes précédentes :

Types A et B. - C'est LEUCHS qui, en 1910, montra, grâce à des sérums antitoxiques de chevaux, que deux cultures de bacillus botulinus, l'une d'elles provenant de la souche d'Ellezelles de Van Ermengem et l'autre ayant été isolée par LANDMANN (1904) d'une salade de haricots en conserve ayant causé onze morts de botulisme à Darmstadt, étaient identiques morphologiquement mais produisaient deux toxines immunologiquement distinctes. LEUCHS désigna ces souches par la lettre E (Ellezelles) et par la lettre D (Darmstadt). Plus tard, l'avis de MEYER et GUNNISON (1929) qui les ont classées en types B non protéolytique et type A, a été accepté généralement.

Bientôt d'autres confirmèrent l'existence de ces toxines hétérologues. DIXON, en 1917; BURKE, en 1919. BURKE nota que les souches de type A produisaient habituellement une toxine plus puissante que les souches de type B.

En 1922, MEYER et DUBOVSKY firent une étude approfondie de la répartition des spores dans le monde. Il en ressort que ces deux types de spores sont largement répandus dans le monde entier ; mais dans l'Amérique de Nord, les spores de type A prédominent à l'Ouest des Montagnes Rocheuses et le type B à l'est des Grands Lacs. En Europe, particulièrement en France (LEGROUX, JERAMEC, LEVADITI, 1947) et en Norvège (SKULBERG, 1961), les spores de type B surpassent en nombre celles de type A.

Les caractéristiques des différents types furent étudiés d'abord sur une petite échelle par BENGSTON (1924) et plus tard de façon plus étendue par MEYER et GUNNISON (1929). Quelle que soit l'origine géographique, toutes les souches de type A examinées étaient protéolytiques. Les souches de type B d'origine américaine étaient aussi protéolytiques mais deux souches isolées en Europe étaient non protéolytiques (souche de Van Ermengem).

BENGSTON voulut réserver le terme "clostridium botulinum" aux souches non protéolytiques et proposer le nom de clostridium parabotulinum pour le type A et les souches américaines de type B.

BURKE, reconnaît qu'il est anormal d'avoir des souches non protéolytiques et protéolytiques produisant le même type de toxine (B) et

pense que les souches non protéolytiques peuvent devenir protéolytiques par un lent processus d'évolution, mais ne trouve pas de transformation évidente dans les activités protéolytiques des cultures étudiées. La stabilité de ces activités différentes est alors considérée comme un facteur essentiel alors que l'inconstance de la toxigenèse des cultures est bien connue.

Quoique GUNNISON et MEYER (1929) appuyassent fortement la terminologie de BENGSTON, la désignation "parabotulinum" fut finalement abandonnée par la résolution du Sous-Comité de la Nomenclature des Anaérobies du 6° Congrès International de Microbiologie réuni à Rome, en 1953.
(Depuis lors, il a été noté (DOLMAN, 1953, 1957) que beaucoup de cultures de clostridium botulinum, quelque soit leur type, rejetaient souvent des mutants dont les activités protéolytiques étaient différentes de celles de leurs parents. Ainsi, mutants non protéolytiques, sporulants et non toxiques, pouvaient provenir de souches de type A et B protéolytiques et toxigéniques, tandis que des cultures toxigéniques de type E peuvent donner des mutants non protéolytiques et non toxigéniques).

En 1929, MEYER et GUNNISON déclaraient que la forme non protéolytique (européenne) de Clostridium Botulinum type B n'était pas présente dans le continent américain 30 ans avant que DOLMAN, TOMSICH, CAMPBELL, LAING en 1960 aient isolé une telle souche d'oeufs de saumon crus qui avaient provoqué un botulisme fatal chez une femme indienne du nord de la Colombie Britannique, en 1958.

Types C et D. - Mme BENGSTON, en 1922, découvre une souche non protéolytique de clostridium botulinum dans la larve de mouche Lucilia Caesar, produisant une toxine qui n'est pas neutralisée par les antitoxines de type A et B. Elle appela cette culture : type C. Dans la même année, SEDDON isola une culture quelque peu similaire en Australie dans une région ou la paralysie bulbaire chez le bétail était fréquente et proposa le terme de "bacille parabotulinus" pour cette souche. PFENNINGER, en 1924, nota une parenté toxico-immunologique particulière entre ces cultures : l'antitoxine du type C de Bengston neutralisait la souche toxinique de

SEDDON tandis que l'inverse n'était pas obtenu. Cette observation était confirmée par GUNNISON et MEYER (1929) qui utilisèrent les termes C alpha et C bêta pour distinguer ces sous-types.

Cependant, en Afrique du Sud, THEILER et ses collaborateurs, en 1927, découvrent chez le bétail une maladie due à l'ingestion de charogne contenant la toxine produite par un clostridium non protéolytique qu'ils appelèrent : Clostridium Parabotulinum Bovis à cause de sa ressemblance avec le bacille parabotulinum de Seddon. MEYER et GUNNISON (1928, 1929) montrèrent que cette culture de Theiler était distincte de tous les types reconnus antérieurement et proposèrent pour elle la désignation Clostridium Botulinum type D selon la nomenclature de BENGSTON.

Outre qu'ils sont non protéolytiques, les types C et D montrent d'autres similitudes. Leurs toxines sont différentes dans leur composition mais se chevauchent quant à leurs propriétés antigéniques comme cela fut montré par MASON et ROBINSON en 1935.

Un tel fait peut aider à expliquer une confusion entre les types C et D dans quelques pays de l'Ouest de l'Europe, il y a dix ans.

Le bétail est sensible à ces toxines, particulièrement la toxine D, tandis que l'homme leur est remarquablement résistant.

Les épizooties de botulisme chez les oiseaux sauvages sont dues habituellement à la toxine C alpha, tandis que selon THEILER et ses collaborateurs (1929), canards, pigeons, dindes et autruches sont extrêmement résistants à la toxine D. La toxine de type C bêta a été impliquée dans des épizooties affectant un large groupe de mammifères incluant chevaux, chiens (PILET et ses collaborateurs, 1959), visons, et a un pouvoir léthal relativement élevé pour les singes.

D'autre part, les ruminants tels que vaches, moutons, chèvres (et parmi les animaux de laboratoire : le cobaye) semblent particulièrement sensibles à la toxine de type D, alors que rats, chiens et chats y sont très résistants.

De plus, les deux types ont développé des adaptations écologiques différentes. Les organismes de type C sont largement représentés et ont

été rapportés dans tous les continents ; un habitat commun des spores C alpha étant la boue et les végétations bordant les mares alcalines. Les spores de type D ont été identifiées presqu'exclusivement en Afrique.

Pendant de nombreuses années on affirma que ni le botulisme C ni le botulisme D ne pouvaient exister chez l'homme : en Californie, MEYER et ses collaborateurs isolèrent en 1953 une souche de type C du contenu gastrique recueilli à l'autopsie d'un homme mort d'un syndrome botulique. Cette souche avait quelques attributs à la fois des cultures C alpha et C bêta. Deux ans plus tard, PREVOT et ses collaborateurs (1955) rapportèrent l'isolement en France d'une souche C bêta de pâte de marron ayant causé une épidémie familiale de botulisme.

Egalement DEMARCHI, MOURGUES, ORIO, PREVOT ont publié, en 1958, un cas d'empoisonnement au Tchad de six européens ayant mangé du jambon salé non cuit préparé comme hors d'oeuvre. Des extraits de ce jambon montrèrent la présence de toxine botulique qui fut identifiée comme type D à l'Institut Pasteur de Brazzaville et à Paris.

Une souche de Clostridium Botulinum D capable de produire 300.000 D.M.M. souris/ml de milieu de culture fut isolée à partir de ce jambon.

Ultérieurement, PREVOT et SILLIOC, en 1959, déclarèrent qu'une souche de Bacillus Lichéniformis aussi présente dans le reste du jambon toxique était essentielle à la toxigenèse du type D. DOLMAN et MURAMAKI ne purent confirmer que la production de toxine de type D était sous la dépendance de la présence simultanée dans la culture de Bacillus Lichéniformis. Selon ces auteurs, la souche de ce jambon (et pareillement la souche bien connue dite : D6F) passait cycliquement par une phase atoxigénique. Cette phase serait caractérisée par des formes bacillaires, courtes et sporulées et par l'absence de formations de colonies sur milieux solides. La Toxigenèse n'était pas induite par l'inoculation à de telles cultures de Bacillus Lichéniformis. La phase toxigénique semblerait correspondre à une morphologie particulière des colonies en milieu solide comme

en milieu liquide. Les hautes doses de toxine produite à cette phase n'étaient pas élevées par la présence de bacille lichéniformis.

DOLMAN et MURAMAKI confirment cependant comme PREVOT et SILLIOC que la toxine D n'est pas activée par la trypsine.

Type E. - Après 1930, on commença à suspecter un nouveau type de botulisme. KUROCHKIN et EMELYANCHICK (1937) décrivirent trois foyers de botulisme près de la mer Caspienne dus à de la viande de phoque salée. Lors d'un épisode fatal, un reste de l'aliment incriminé produisait une culture non protéolytique d'un organisme ressemblant à du Clostridium Botulinum dont la toxine n'était neutralisée par aucun type connu d'antitoxine botulique. Vers la même époque, des souches similaires étaient isolées d'Estrugeon pêché dans la mer d'Azov (DOLMAN et CHANG, 1953). En fin de compte, GUNNISON et collaborateurs (1936) rapportèrent que ces souches seraient classées comme un nouveau type pour lequel ils proposèrent la désignation : Clostridium Botulinum E.

Quoique ces cultures russes soient généralement regardées comme le prototype des souches E, la première apparition prouvée de botulisme de type E (identifiée rétrospectivement) apparut en 1932 à Cooperstown, le véhicule étant du saumon fumé du Labrador (MACKENZIE, 1934 ; HAZEN, 1938).

Les véhicules les plus fréquents de ce botulisme sont invariablement des produits crus ou mal cuits de poissons ou de mammifères marins.

En France, c'est JEUMONT, en 1951, qui signala la première épidémie de ce type.

Ayons, cependant, d'emblée à l'esprit ce qu'écrivent DOLMAN, TOMSICH, CAMPBELL et LAING, en 1960, à propos d'un cas de botulisme B provenant d'oeufs de saumon : l'apparition d'un botulisme de type B causé par des oeufs de saumon est un rappel que type E et botulisme provenant de poisson ne sont pas forcément synonymes. Des botulismes de type A et B dus à des produits marins ont été notés fréquemment surtout en Union Soviétique durant les années précédant l'isolement du type E. Les auteurs citent

également des cas de botulisme de type A et B provenant de produits marins aux Etats-Unis et en Angleterre et démontrent l'intérêt d'une antitoxine trivalente (A, B et E) en cas d'empoisonnement dû au poisson.

Il reste cependant la très nette prédominance de botulisme E en provenance de poissons. Ce fait a conduit à l'hypothèse que l'habitat naturel de ces organismes de type E est marin plutôt que terrestre. Expérimentalement toutefois, les spores de type A, B E ne montrent pas de différence évidente dans leur durée de survie, qu'elles soient en milieu terrestre ou marin.

La maladie peut être considérée comme un hasard endémique dans le Nord du Japon et dans certaines régions costales de Colombie Britannique, d'Alaska et du Labrador. Des cas épars ont été rapportés aussi dans d'autres pays de l'hémisphère nord mais aucun n'a jamais été identifié au Sud de la latitude 40° Nord.

Des explications possibles de ces particularités épidémiologiques ont été suggérées par DOLMAN (1957, 1960) : la présence de spores de type E dans les boues marines, la vase près des rivages et d'autres territoires marins, le fait que poissons et mammifères marins ingèrent ces spores ou en ont leurs téguments imprégnés au cours d'un traumatisme et la préférence des habitants locaux pour les nourritures crues et parfois mêmes pourries.

Type F. - Une culture était envoyée au Staten Serum Institut de Copenhague en 1958. Sa source était un paté de foie préparé à la maison impliqué dans l'apparition d'un botulisme humain, dans l'île de Langeland. Une des cinq personnes qui mangèrent ce plat ne présenta pas de trouble mais trois eurent des symptômes sévères de botulisme et la cinquième, la femme qui avait préparé ce paté, mourut trois jours plus tard (JENSEN et HABNEMAN, 1959).

Dans un bref rapport, MOLLER et SCHEIBEL exprimèrent l'opinion que la culture pouvait représenter un type jusqu'alors inconnu de Clostridium Botulinum. DOLMAN et MURAMAKI arrivèrent à la conclusion que cette

culture est le prototype d'une souche pouvant être désignée comme Clostridium Botulinum type F.

Cette souche de type F semblerait plutôt moins protéolytique que la plupart des cultures du type A ou du type B américain, les colonies seraient faiblement hémolytiques en présence de sang humain, elles présenteraient également des possibilités de mutation. De même que pour le type E, DOLMAN et MURAMAKI vont désigner les deux sortes de cultures obtenues après mutation : "TOX" (toxigénic) et "T.P." (transparent, proteolytic), mais tandis que dans le cas du botulisme E, le mutant "TOX" est toxigenique et le mutant "T.P." ne l'est pas, les deux mutants du type F sont toxigéniques et protéolytiques. Le mutant TOX serait légèrement moins toxigénique, protéolytique et odoriférant que le mutant T.P. mais on peut simplement incriminer un degré moindre de croissance.
(A propos de ces faits, le microscope électronique aurait montré que la principale différence entre les deux phases toxigéniques des types protéolytiques (A, B américain et F) de Clostridium Botulinum serait l'abondance de flagelles dans la phase T.P.).

Comme des études antérieures sur le type A, B protéolytique et E l'ont montré (DOLMAN, 1957, 1960) un troisième mutant dit "O.S." (Opaque, sporulant) a pu être séparé des colonies TOX également en ce qui concerne le type F.

Nous conclurons ce tour d'horizon des différents types par un tableau que DOLMAN donna dans un article simplement intitulé "Botulism", dans une revue américaine de 1964 :

CARACTERES PRINCIPAUX DES DIFFERENTS TYPES DE CLOSTRIDIUM BOTULINUM

TYPES	DIFFERENCIES PAR	ANS	ESPECES LES PLUS TOUCHEES	VEHICULES COMMUNS	INCIDENCE GEOGRAPHIQUE LA PLUS FREQUENTE
A	LEUCHS BURKE	1910 1919	Homme, poulet	Légumes, fruits de conserve familiale, viandes, poissons.	Ouest des USA, Ukraine.
B	LEUCHS	1910	Homme, cheval bétail.	produits du porc	France, Norvège, Est des USA.
C alpha	BENGSTON	1922	Oiseaux sauvages aquatiques.	Larves de mouche(Lucilia Caesar), végétations pourries d'étangs alcalins.	Ouest des USA, Canada, Amérique du Sud, Afrique du Sud, Australie.
C bêta	SEDDON	1922	Bétail, chevaux, visons.	Fourrage toxique, charogne, foie de porc.	Australie, Afrique du Sud Europe, Amérique du N.
D	THEILER & ROBINSON. MEYER & GUNNISON.	1927 1929	Bétail	Charogne	Afrique du Sud Australie.
E	GUNNISON & CUMMINGS & MEYER	1936	Homme	Produits non cuits de poissons et de mammifères marins.	Nord du Japon, Colombie Britannique, Labrador, Alaska, Région des Grands lacs Suède, Danemark U.R.S.S
F	MOLLER & SCHEIBEL. DOLMAN & MURAMAKI	1960	Homme	Pâté de foie	Danemark.

PROPRIETES BIOCHIMIQUES DES SPORES ET TOXINES BOTULIQUES

Propriétés des toxines et de leurs formes mutantes

DOLMAN et MURAMAKI ont résumé l'essentiel de leurs observations dans le tableau suivant.

ACTIVITES SACCHAROLYTIQUES, PROTEOLYTIQUES ET TOXIGENIQUES DES CLOSTRIDIUM BOTULINUM TYPES A à F

Types	A.B.F	E	F	A.B.E.F.	B§	B§	Ca	Cb	D
Phases	Tox,tp	tp	tox	os	tox	os	tox	tox	tox
Glucose	AG++	AG	AG++++	A	AG++	A	AG	(AG)	A
Fructose	AG	AG	AG++++	A	AG++	A	AG	(AG)	(A)
Maltose	AG++	AG	AG++++	A	AG++	A	AG	0	(A)
Sorbitol	AG	(AG)	AG++++	0	AG++	0	0	0	0
Sucrose	0	0	AG++++	A	AG	0	0	0	0
Glycérol	(AG)	(AG)	(AG)	A	(A)G	0	AG	0	A
Dextrin	(AG)	0	0	0	AG+++	0	AG	0	0
Saliciline	(AG)	A(G)	0	0	(AG)	0	0	0	0
Inositol	0	0	0	0	0	0	AG	0	(AG)
Adonitol	0	0	(AG++)	0	AG+++	0	AG	0	0
Galactose	0	0	0	A	0	0	AG	0	(A)
Gelatine	+	+	0(+)	0	+	+	0	0	0(+)
Protéine	+	+	0	0	0	0	0	0	0
H2S	+++	+++	0	0	0	++	0	0	0
Toxine	+	0	+	0	0	0	+	+	+

0 = pas de production d'acide ou de gaz ; A = acide et gaz ; (A)= trace d'acide ; (AG) = trace d'acide et de gaz ; A(G) = acide, trace de gaz ; § = non protéolytique.

Il s'agit de cultures cultivées depuis 48 h. à 37°C à l'air dans un bouillon de viande.

L'essentiel de ce tableau en ce qui concerne l'intérêt clinique est de remarquer les variations de toxicité avec les mutations.

Non seulement une forme mutante peut avoir des propriétés toxigéniques différentes de sa forme mère, mais elle peut encore, par sa simple présence, agir sur sa forme première. Par exemple, à propos de récentes observations sur le type E, DOLMAN en 1957 cite des faits qui ont clairement été résumés par PREVOT : "Environ cent souches de Clostridium Botulinum E ont été isolées de différentes régions. La moitié de ces souches ont été étudiées dans leurs propriétés culturales, biochimiques et toxigéniques. Les souches toxinogènes tendent à devenir atoxiques en donnant des mutants à colonies opaques et sporulées ou à colonies transparentes et protéolytiques. Ces mutants ne produisent pas de toxines mais quelques-uns peuvent revenir à la phase toxinogène. Si on cultive le mutant transparent protéolytique avec une souche toxique dans le même milieu (ou si l'on mélange leurs filtrats de culture séparés), le pouvoir toxique est remarquablement élevé à l'égard de la souris".

La conclusion de l'étude de ces phénomènes, nous l'emprunterons à DOLMAN, qui, dans une revue d'ensemble sur le botulisme en 1964, écrit ceci : "tous les types de bacilles montrent des possibilités de variations dans leur toxigenèse. Quelques souches sont pratiquement non toxiques à un premier isolement tandis que d'autres gardent un pouvoir toxique durant de nombreuses années sous des conditions de laboratoire. Toutefois, il y a une tendance générale pour les souches fréquemment repiquées à devenir moins toxiques soit graduellement soit soudainement. Une telle inconstance complique naturellement les problèmes de diagnostic de laboratoire.

Nous avons vu dans le bref chapitre consacré au type F que selon DOLMAN, la principale différence entre les deux phases toxigéniques des types protéolytiques A, B américain et F de Clostridium Botulinum est l'abondance de flagelles dans la phase T.P. (transparente protéolytique). DOLMAN explique ce fait en déclarant que les flagelles permettent une vigoureuse activité dans les milieux liquides et une croissance rapide dans les milieux solides, tandis qu'un manque de flagelles dans la phase TOX (toxigénique) permet des alignements parallèles de bacilles proliférant et rehausse la formation de colonies.

Cependant, la situation devient plus compliquée avec les organismes de type E dont les phases TOX et TP sont dissemblables toxigéniquement et biochimiquement. Quant aux phases mutationnelles des autres types non protéolytiques (C et D), elles sont plus trompeuses. Les travaux de THEILER et collaborateurs de 1927 ne mettant pas en évidence de motilité sont en contradiction avec ceux de MEYER et GUNNISON, en 1929, puis de DOLMAN et MURAMAKI qui, eux, annonçaient la mobilité de la souche D (son prototype d'Afrique du Sud). "Les plus soigneux maniements de matériel arracheraient ces flagelles des corps bacillaires auxquels ils sont rattachés".

Sans entrer dans le détail, DOLMAN mentionne également des phénomènes de lyse dans les tendances mutationnelles et dissociatives des colonies.

Ces quelques lignes donnent un aperçu des immenses problèmes que posent ces mutations : on a tâché d'expliquer leur nature même par des modifications morphologiques (cas de flagelles) ou des processus lytiques ; on a mieux compris les contradictions d'examens de laboratoire.

Hémolysine et hémagglutinine

Les propriétés hémolysantes et hémagglutinantes des toxines botuliques ont fait l'objet de nombre de publications bactériologiques, par exemple, celle de GUILLAUMIE, KREGUER et GEOFFROY en 1955.

Nous ne voulons nous intéresser qu'à un point précis : la relation entre de telles propriétés et la toxicité du botulisme.

Tout concorde à prouver qu'il n'existe aucune relation : En 1951, LAMANNA et LOWENTHAL démontrent que l'hémagglutinine de la toxine botulinique A, purifiée et cristallisée, est neutralisée non seulement par le sérum antibotulique A, mais encore par le sérum antibotulique B ; inversement, l'hémagglutinine de la toxine botulique B est neutralisée par le sérum antibotulique A. Or, ainsi que l'expérience l'a prouvé, l'action léthale de la toxine botulique A n'est pas supprimée par le sérum antibotulique B.

Les travaux de CAMMACK, en 1957 (sur la signification d'un second composant macromoléculaire observé dans les préparations de Clostridium Botulinum de type A), prouvent aussi, à l'aide de variations de pH cette fois, que les propriétés toxiques et hémagglutinantes sont distinctes.

TYLER notait enfin, en 1963, que la toxine cristalline A a aussi une propriété hémagglutinante, qui, sous certaines conditions, peut être séparée des propriétés toxiques. Ceci suggère deux fractions distinctes présentes dans la toxine cristalline.

Enfin quelques expériences sur la souris ont montré que la propriété hémagglutinante de la toxine est inoffensive.

Neutralisations croisées

Nous avons parlé précédemment de propriétés hémolytiques ou hémagglutinantes de toxines par des sérums hétérologues. Plus intéressante est la question de savoir si une neutralisation de l'effet toxigénique peut se produire en utilisant un sérum antibotulique hétérologue.

Dans nos recherches bibliographiques, DOLMAN et MURAMAKI d'une part, GUILLAUMIE, KREGUER et PREVOT d'autre part, sont ceux que nous avons retenus pour répondre à cette question par l'affirmative et résumer les travaux d'autres bactériologistes à ce sujet :

GUILLAUMIE, KREGUER et PREVOT écrivent en 1955 : "Vingt DMm de toxine botulique D préparée avec la souche CN 2748 sont neutralisées par 0,2 ml de sérum antibotulinum C fourni par un cheval hyperimmunisé contre les antigènes de la souche 468 (toxine C) ; à la dose de 0,002 ml, ce sérum supprime l'action léthale de 20 DMm de toxine botulinum C préparée avec la souche I de Bengston ; à la dose de 0,0005 ml, il neutralise au moins 10 DMm de toxine botulinum C engendrée par la souche anglaise ...".

Cela confirme en effet l'opinion de MASON et ROBINSON sur l'existence d'une "communauté antigénique entre les types C et D".

Les travaux de BOROFF, RAYNAUD, PREVOT ont, eux, montré un échec de la neutralisation de la toxine préparée avec la souche française de Clostridium Botulinum C par l'antitoxine botulique D. Quant aux recherches de PREVOT et BRYGOO, en 1953, elles prouvent que des sérums de chevaux immunisés avec la toxine botulinum C (souche 468) neutralisent un nombre élevé de doses mortelles de toxines botulinum D (souche africaine D6F).

En ce qui concerne d'autres types, MOLLER et SCHEIBEL ont noté en 1960 un léger degré de neutralisation croisée entre l'antitoxine du type E et la toxine du type F. Les recherches de DOLMAN et MURAMAKI donnent les chiffres suivants : le sérum capable de neutraliser 4000 DMm de toxine de type E peut neutraliser 10 DMm de toxine de type F ; l'effet de neutralisation croisée dans ces conditions est donc de 0,25 % ; ce qui est négligeable. L'essai contraire : neutraliser la toxine de type E par l'antitoxine du type F, n'a pu être réalisé, la puissance du sérum étant trop faible. Aucun autre type de toxine, excepté bien sûr le type F, n'a pu être neutralisé par l'antitoxine F, cela confirmerait le caractère monospécifique antigénique du type F. Enfin, KOENIG, DRUTZ, MUSHLIN, SCHAFFNER et ROGERS dans une étude très détaillée et récente (février 1967), sur le botulisme de type B, ont constaté, alors qu'ils démontraient la présence de toxine botulique dans le sérum d'un malade, l'existence de ce qu'ils appellent : une protection croisée pour les types A et B. La proportion d'antitoxine utilisée étant naturellement très importante, et les résultats de la protection n'étant pas toujours prévisibles.

Nous voyons donc que pour presque tous les types à des doses suffisamment importantes, un certain degré de neutralisation croisée est possible. L'exception est le dernier type trouvé : F. Toutefois, la thérapeutique ne peut tirer profit de pareilles constatations, les doses de sérum antitoxique hétérologue nécessaires étant disproportionnées. Au sujet de cette disproportion, une certaine réserve doit être observée si l'on reconsidère les résultats de PREVOT et BRYGOO dont l'antitoxine C neutraliserait un nombre élevé de DMm de toxine D. Cependant, les auteurs n'affirment ce résultat que pour certaines souches et nous savons que botulismes C et D concernent plus souvent l'animal que l'homme. Le bénéfice d'une telle protection croisée reste donc de toute façon très problématique : nous n'avons jamais lu dans nos recherches bibliographiques qu'un sujet présentant un botulisme de type donné soit guéri par l'antitoxine hétérologue ; bien au contraire, l'administration d'un sérum inadéquat a été rendu responsable de la non guérison de malades, particulièrement avec les cas que l'on typait hativement "E" parce que du poisson était en cause et qui se révélaient en fait d'un type A ou B.

NOTIONS DE TOXICITE DANS LE BOTULISME

Composition chimique de la toxine

De même qu'il nous paraît indispensable de parler de la toxicité du botulisme, il est nécessaire avant tout développement de préciser ce qu'est cette toxine. Ce sont les travaux de KEGELES et de PUTNAM, LAMANNA et SCHARP (1946) qui l'ont isolée sous sa forme cristallisée comme une protéine unique d'un grand poids moléculaire (900.000 à 1.130.000) (Cité par AMBACHE, 1949). TYLER (1963), rappelle que la forme pure de toxine A a pu être isolée et cristallisée, qu'elle a des propriétés de solubilité analogue à celle d'une globuline, qu'elle est composée de 19 acides aminés, qu'elle a 14,1 % à 16,3 % de composés azotés et contient 0,05 à 0,06 % de

Phosphore et 0,4 % de Soufre. IMMEL et TILLING (1965) énumèrent quelques-uns de ces acides : tyrosine, thréonine, leucine, isoleucine, acide aspartique. La fluorescence de la toxine reposerait sur sa teneur en tryptophane.

Causes de la toxicité

A partir de cette composition chimique, peut-on expliquer le "fait toxique". Nous verrons par la suite différents facteurs extérieurs influer sur la toxicité, mais il s'agit ici de voir "pourquoi" il y a toxicité. BOROFF nie que toxicité et fluorescence puissent être liées tandis que l'oxydation du tryptophane réduirait la toxicité selon IMMEL et TILLING. THATCHER cite l'explication de SCHANTZ selon laquelle la toxicité serait liée vraisemblablement à une configuration moléculaire spécifique englobant des groupes aminés libres. Cet auteur appuierait cette affirmation sur des expériences utilisant la propriété du kélène d'inactiver de tels groupes. Après réaction avec le kélène, une perte de 5 % de groupes aminés libres confère une perte de 43 % de toxicité. Une destruction de 19 % de ces groupes aminés s'associe avec une perte de 98 % de toxicité.

Nous pouvons encore considérer comme facteur intrinsèque à la toxine jouant sur son degré de toxicité, son type même :

Variations de toxicité

Suivant le type

A propos de la toxine de type A, TYLER écrit qu'on estime approximativement à 0,12 microgrammes par injection la dose léthale pour l'homme, LAMANNA, en 1959, affirmait que moins de $0,1 \times 10^{-3}$ microgrammes tuaient la souris. Ainsi, seules les neurotoxines tétaniques et des shigellas paraîtraient posséder une puissance équivalente. D'autres poisons protéiques, tels la toxine diphtérique et des venins animaux sont des poisons cent et

mille fois moins puissants. L'aconitine, un des plus puissants poisons non protéique qui existe, est beaucoup moins toxique que la toxine botulique. 20 millions de molécules de toxine cristalline de type A sont nécessaires pour tuer une souris. Des données montrent la haute toxicité du botulisme et du type A plus particulièrement. TYLER cependant, citant les pays à "épidémies" : Etats-Unis, Canada, Allemagne, France, Angleterre, Russie, Italie, Hollande, Suède, Danemark, Norvège, Japon, Australie, Afrique et Amérique du Sud et rappelant les pourcentages de décès différents selon les lieux : Etats-Unis : 65 % ; Allemagne : 10-19 % ; France : 1,5-8 %, trouve obscures ces variations. La toxicité plus grande d'un type ne suffirait pas à tout expliquer, le rôle du vecteur alimentaire et la possibilité de formes bénignes non diagnostiquées devraient aussi être considérés.

Quant aux formes de type E, DOLMAN en 1957 rappelant la mortalité très haute de ce type chez l'homme donne un taux léthal de 38,6 % sur 32 foyers humains portant sur 145 personnes avec 56 morts. Puis, en 1964, parlant d'une intoxication à l' "izushi" (condiment local à base de poisson) au Japon ; il donne les chiffres suivants : au moins 451 personnes risquant d'être touchées par 28 foyers produits par cet "izuschi" parmi elles, 220 développent des symptômes, donc le taux de morbidité reste de 50 %.

D'après ces statistiques, la haute mortalité des types A et E apparaît par rapport au type B, les types autres : C, D, F ne peuvent apparaître par les statistiques vu la rareté de l'intoxication de l'homme par les types C et D et la découverte tardive du type F.

Ce sont encore DOLMAN et MURAMAKI qui vont nous permettre d'être plus complets en nous servant d'expériences sur l'animal :

Sur des bases expérimentales et épidémiologiques il aurait été démontré une certaine analogie entre l'homme et le singe quant à leur susceptibilité aux différents types de toxine : DACK et WOOD (1928) démontrèrent la haute léthalité en termes de DMm souris de la toxine de type A donnée per os à des singes ; un singe de 3 kg mourait le sixième jour après avoir reçu 2000 DMm souris de toxine de type A, c'est-à-dire environ 650 DMm souris/kg. GUNNISON et MEYER (1930), montrèrent que la toxine de type B était

plus nocive dans des conditions similaires. Un singe pesant 2,75 kgs mourait en 24 heures après avoir reçu oralement 100 DMm Cobaye (l'équivalent de 500 DMm Souris) de toxine de type B, par conséquent la dose léthale était inférieure à 200 DMm souris/kg. Les mêmes auteurs indiquent que puisque les toxines de type C alpha et D, sont inoffensives quand ingérées par des singes en quantité relativement importante, il est improbable qu'elles soient de grands poisons pour l'homme.

La quantité de toxine C alpha pour le singe en DMm a été estimée à 100.000 à 150.000 DMm/kg et de toxine de type D (souche HAM) à environ 600.000 DMm souris/kg soit grosso modo, mille fois plus qu'avec les types A et B.

En maintenant un parallèle avec ce que l'on constate chez le singe on est amené à déduire que seulement dans des circonstances exceptionnelles les toxines C alpha et D puissent être impliquées dans un botulisme humain.

C'est seulement en 1953 comme nous l'avons déjà indiqué que grâce à MEYER et ses collaborateurs un botulisme présentant plus les caractéristiques C bêta que C alpha a pu être découvert chez l'homme mais aucun cas de botulisme C alpha humain n'a encore pu être enregistré. Une telle découverte n'est cependant pas impossible si l'on se souvient de la découverte d'un botulisme du type D au Tchad en 1958 (DEMARCHI & coll.). Celle-ci souligne la possibilité théorique d'un botulisme du type C alpha affectant l'homme puisque la dose léthale de toxine D pour le singe est substantiellement beaucoup plus importante en DMm souris que celle de la toxine C alpha.

Selon DOLMAN et MURAMAKI, on aurait également affirmé que l'homme et le singe sont également susceptibles à la toxine de type D. Des calculs auraient montré que 150 g de jambon toxique (avec le type D) doivent pour être mortels pour l'homme renfermer 300.000 DMm souris/g ce qui est très exceptionnel!

Entre ces deux extrêmes d'effets mortels pour le singe (toxines type A et B d'une part ; C alpha et D de l'autre) restent les types C bêta, E et F.

Les données expérimentales suggéraient que chez le singe et per os, la même dose de toxine C bêta ou E est léthale : 1.500 à 2.500 DMm souris/kg. En fait, un phénomène d'activation trypsinique (que nous aborderons par la suite) favorise le botulisme E.

Quant au type F, la dose léthale administrée par voie intragastrique à des singes est beaucoup plus grande que celle nécessaire avec les toxines C bêta et E.

Suivant la porte d'entrée

Il est peu d'exemples de botulisme humain qui ne soit pas par ingestion de produits d'alimentation, il serait donc difficile de savoir par les données cliniques si telle ou telle voie d'absorption est plus ou moins dangereuse. L'expérimentation reste donc la méthode employée pour répondre à cette question. D'une façon générale, il faut une quantité beaucoup plus importante de toxine pour produire une intoxication par ingestion que par injection.

DICKSON, en 1926, rappelle les expériences de CHURCH et GEIGER qui parvinrent à empoisonner des animaux de laboratoire en introduisant la toxine par des lacérations des gencives ou de la peau : la toxicité était si grande que des quantités minimes suffisaient à tuer l'animal. Cet auteur cite aussi les chiffres de LIPPMANN (1.600 : I) et de BRONFENBRENNER et SCHLESSINGER (1.000 : I) montrant l'importance du rapport entre la quantité de toxine léthale per os et celle léthale en injection sous-cutanée.

Les chiffres donnés par DOLMAN et MURAMAKI, à propos de certains animaux et de certains types sont également significatifs :

- pour le cobaye : avec le type F,
  le rapport DMm en sous-cutané/DMm per os est de 1/4000 ou 1/7000 ;
  avec le type D,
  ce rapport est de 1/50 pour la souche HAM, et de 1/500 pour la souche D6F.

- pour le lapin : avec le type F

Le rapport est de 1/plus de 10.000 ;

- pour le singe rhésus : avec le type F

La dose léthale en ingérat est de 50.000 à 75.000 DMm souris/kg ;

La dose léthale parentérale est de 25 à 50 DMm souris/kg. (A remarquer que l'effet léthal de la toxine F est obtenue par voie parentérale avec une dose constante de l'ordre de 25 à 50 exprimée en DMm souris/kg pour cobayes, lapins, singes ou souris).

Bornons-nous pour l'instant à cette constatation évidente : la toxine administrée par voie parentérale est bien plus active dans ses effets que par voie orale.

Suivant d'autres facteurs

Potentialisation de la toxine du type E et trypsine

Potentialisation de la toxine de type E. - Nous venons de constater qu'ingérée la toxine est moins nocive, les rapports de DMm l'ont prouvé. Est-ce à dire que les sucs digestifs font perdre la virulence de la toxine ? Notons en plus de ces rapports celui obtenu avec le singe (l'animal qui se rapproche le plus de l'homme en ce domaine) en utilisant la toxine E : en sous-cutané, il faut 150 à 200 DMm/kg et par voie intragastrique : 1.500 à 2.500 DMm/kg sont nécessaires. Le rapport devient ainsi de seulement 1/10, ce qui est très faible à côté de ce que nous avons vu avec les toxines D et F par exemple.

Nous avons également constaté la rareté extrême du botulisme C bêta et la gravité du botulisme E, alors que par l'expérience, les doses léthales seraient les mêmes.

Un fait explique ces contradictions apparentes : l'activation de la toxine E par la trypsine.

DOLMAN, en 1964, a écrit : il y a une raison particulière pour laquelle la toxine du type E apparaît si variable dans son effet léthal.

Quand elles entrent en contact avec la trypsine, enzyme intestinal, à un pH entre 5,5 et 6,5 , les molécules de cette toxine sont altérées de telle sorte qu'en moins d'une heure leur léthalité est multipliée par 2,10 ou même 50. Ce processus d'activation peut être démontré en tube à essai comme dans le tractus gastro-intestinal du patient. PETTY, en 1965, donne des chiffres encore plus impressionnants : l'entendement de cette potentialisation de la toxine E, écrit-il, a été clarifié par les travaux de DUFF, WRIGHT et YARINSKI. Cette activation par la trypsine serait de l'ordre de 100 ou même 1.000 fois !

C'est cependant dans l'article de THATCHER, de 1966, que nous avons recueilli le plus de précisions sur le mécanisme de ce processus :

Celui-ci cite l'explication fournie par GERWING, DOLMAN et coll. : la trypsine activerait la toxine en séparant des amino-acides terminaux par action sur des liaisons peptidiques ayant des groupes carboxyles de lysine et d'arginine. Ces modifications déterminent la toxicité accrue. Il est intéressant de préciser avec THATCHER qu'une exposition continue à la trypsine, au contraire, conduit à une perte de la toxicité du fait de la dégradation moléculaire. KOENIG et ses collaborateurs démontrent que l'activation trypsinique n'est possible que sur la toxine E ingérée et non crue. Cependant, il existe un moyen de rehausser l'activité toxique de la toxine E avec un clivage accru de la molécule : il est obtenu par traitement en milieu alcalin suivi de digestion peptique et ensuite de trypsinisation. Ainsi le pouvoir léthal de cette toxine est multiplié par 10.000 ou 12.000 (cité par THATCHER). Par ailleurs, PETTY, DOLMAN ou THATCHER rappellent chacun de leur côté que la toxine E peut être activée par des enzymes protéolytiques d'origine bactérienne.

Trypsine et autres types de toxines. - Nous avons vu que cette potentialisation trypsinique a expliqué la plus grande fréquence du botulisme E par rapport au botulisme C bêta par exemple : la toxine C bêta n'est, en effet, pas activée par la trypsine. Avec la découverte d'un

nouveau botulisme (type F), DOLMAN et MURAMAKI et avant eux, MOLLER et SCHEIBEL (1960), n'ont pu montrer d'activation par la trypsine, même dans les conditions optima utilisées avec la toxine E (température à 37°5, trypsine concentrée à 1 %, pH à 5,8), au contraire, la toxicité tombait de 3.000 à 100 DMm/ml en une heure d'exposition trypsinique.

La température

Puisque les conditions optima d'activation trypsinique mettent en cause un certain degré de température, nous pouvons étudier les effets de la chaleur ou du froid en eux-mêmes sur la toxine botulique. Une telle étude présente un immense intérêt pratique, c'est de ces notions que découlera toute la prophylaxie de cette intoxication. Un autre intérêt est la possibilité que l'on a d'isoler telle ou telle souche du fait de sa résistance à la chaleur.

DOLMAN et MURAMAKI, revoyant la question, ont séparé spores et toxines : en effet, leur réaction est tout à fait différente. D'une façon générale, il y a thermorésistance des spores et thermolabilité des toxines ; mais il y a des gradations suivant les types et l'on ne trouve aucun parallélisme entre ce qui se passe avec une toxine d'un type donné et sa spore.

Thermorésistance des spores. - En résumé, nous pouvons affirmer que les spores de :

- type A,
  B protéolytique
  F

sont hautement résistantes à la chaleur ;

les spores de :

- type C alpha,
  D

sont moyennement résistantes à la chaleur.

les spores de :

- type B non protéolytique,
  C bêta,
  E

ont une basse résistance thermique.

(Cette basse résistance thermique pour le clostridium botulinum E expliquerait sa reconnaissance tardive - DOLMAN 1957 - selon NAKAMURA, il suffit, en effet, de 20 minutes à 80° ou de 5 minutes à 90° pour détruire les spores "E"), DOLMAN, en 1964, parlant de prophylaxie donne des chiffres différents toutefois :
45 minutes d'exposition à 180° C ou 10 minutes à 100° C sont nécessaires selon lui pour s'assurer de la destruction complète des spores de type E, il est intéressant de noter aussi les chiffres temps-température qu'il cite dans ce même article concernant la spore la plus thermorésistante qui soit, celle du type A: trois à quatre heures à 100° C).

Nous voyons donc dans la thermorésistance des spores, une gradation avec, en tête, le type A : celui qui résiste le mieux et en queue le type E surtout. Lorsque l'on fait intervenir la spore elle-même et non sa toxine comme cause de botulisme éventuel on voit l'importance de connaître la haute résistance d'un type.

Restons cependant à la cause la plus généralement admise de cette maladie : l'ingestion de la toxine, là encore la chaleur agit différemment suivant les types.

Thermolabilité des toxines. - En nous référant à PREVOT et BRYGOO (1953),

- la toxine C : détruite en 2 minutes à 90° C
  perdant 10 % de sa toxicité en 2 minutes à 70° C.
- la toxine D : détruite en 2 minutes à 90° C
  non affectée par 40 minutes à 70° C.

sont les plus résistantes à la chaleur.

- les toxines B et E : détruites en 2 minutes à 70° C
  sont moyennement résistantes.

- La toxine A : détruite en 2 minutes à 60° C
  a la plus basse résistance à la chaleur.

- Quant à la toxine F,
  elle serait, selon DOLMAN et MURAMAKI, inhabituellement labile à 37 ou 30° C. Une telle thermolabilité rendrait difficile la conservation de la toxine.

Par ailleurs, aussi bien PREVOT et BRYGOO que DOLMAN et MURAMAKI ont étudié la thermolabilité des toxines en incubation à 30° ou 37° C. Pour les premiers, les toxines de type A et B perdent une grande partie de leur toxicité tandis que la toxine de type E était réduite dans sa puissance de 50 à 80 %, d'autre part les toxines C et D étaient ou non affectées par une telle exposition ou perdant la moitié de leur puissance. Pour les seconds, 14 jours d'exposition à 37° C pour la toxine D ne montraient pas de baisse notable dans sa toxicité alors que la toxine E gardait 10 % de sa puissance initiale au bout de 10 jours et la toxine F perdait sa léthalité ou au moins 99 % en 6 jours à 37° C.

D'une façon globale, nous pouvons parler de la thermolabilité de tous les types de toxine.

Le pH

Le pH joue également un grand rôle dans la conservation de la toxine botulique, ou sa destruction ; dans son activation ou au contraire sa réduction de puissance. Lors d'expérience de laboratoire on a pu constater tout d'abord que la constante de sédimentation de la toxine botulinique A (par exemple), pure et cristallisée augmentait avec le pH ; d'autre part, la molécule de toxine présentait un maximum de stabilité phy-

sique autour de pH 3,8. A pH 7,5 elle se dissocierait en unités toxiques plus petites (d'après CAMMACK K.A., 1957).

TYLER, en 1963, précise que la quantité de toxine produite par les organismes dépend du pH. La culture de ces organismes est incertaine à pH 5,4 ou au-dessous et au-dessus de pH : 8,99. Les types A et B perdent presque toute leur toxicité si les cultures sont conservées à un pH de 7,0, durant 24 heures. Quant aux types C et D, ils ne perdent leur toxicité que si le pH est supérieur à 8,0. Enfin, le type E est résistant même à pH 9 à un certain degré.

Les sels et colloïdes

Le milieu qui est responsable d'un certain pH et qui contient la toxine, comment intervient-il par sa composition ? Il semblerait que les sels abaissent la potentialité tandis que les colloïdes l'élèvent. BOOR, TRESSELT, SCHANTZ, parmi d'autres, en 1955, ont essayé de répondre à cette question et d'en faire le point. Ils citent comme controverse le point de vue de HALTER et NETER qui pensaient que le milieu salé contribuerait à un titrage toxinique bas alors que TRAUB, HOLLENDER et FRIEDMANN présumaient une potentialisation de la toxine par le bouillon de viande ou le sérum. Diverses expériences (COLEMAN, puis WENTZEL, STERNE et POLSON, puis LITTAUER) consistant toutes d'une manière ou d'une autre en l'apport de sérum ou de solution colloïdale montraient une élévation de la toxicité.

Cependant, la "contre-expérience" (l'apport de doses importantes de tampon-phosphate à la souris après administration de la toxine) a été probante, montrant une baisse de mortalité de 80 % !

Le problème n'était donc pas résolu.

STERNE pense que l'effet potentialisateur du diluant de gélatine phosphate peut être dû à une désagrégation de la toxine en petites unités comme la dissociation de protéines sous l'influence d'autres protéines, Acides aminés et sels simples inorganiques. Cette dissociation aurait été étudiée par SVEDBERG et PEDERSON entre autres.

La saumure

Certains aliments sont conservés dans la saumure, cela présente un certain intérêt prophylactique. Nous avons vu pourtant parmi nos observations, un malade intoxiqué par de la saumure de navets. Quelle est donc la quantité ou plus exactement la concentration de chlorure de sodium pour empêcher la production de toxine ?

THATCHER cite le chiffre de 10 % pour les types A et B et de 5 % pour le type E.

L'alcool

Comment se comporte la toxine en milieu alcoolique ? L'alcool est aussi utilisé dans l'alimentation et la confiserie en particulier. DICKSON en 1926 cite à cet égard des faits et des expériences significatifs : il rappelle d'abord le cas d'un convive participant à un repas "botulique", ce fut lui qui consomma le plus d'alcool et lui seul qui survécut.
Y aurait-il donc protection ?

AMSTRONG, STORY et SCOTT, puis BRONFENBRENNER et SCHLESSINGER montrèrent que l'addition d'alcool éthylique à des concentrations de 30 à 32 % détruisait la toxine. Ils montrèrent également que l'administration d'alcool à des cobayes par la bouche immédiatement après l'administration toujours par la bouche de doses fatales de toxine botulinique prévient l'empoisonnement. Mais on ne peut affirmer que ces conditions expérimentales puissent être transposées au cas d'un homme buvant de l'alcool au cours d'un repas ! De plus, KELLY a décrit un cas de botulisme mortel (six décès) dont la cause était justement une liqueur de fruits dont la concentration alcoolique était de 11 à 15 %. KOENIG cite aussi un buveur de bière qui fit, malgré la quantité d'alcool absorbé, un botulisme grave avec arrêt respiratoire.

Avant d'en venir à l'étude de l'absorption de la toxine, voyons encore le mode d'action de la toxine en fonction de sa victime.

Suivant le sujet atteint

Nous pouvons distinguer parmi ces sujets les animaux et l'homme en tant qu'espèces, le poids de l'individu, d'autres critères enfin.

Types toxiniques et espèces les plus touchées

Nous en avons déjà dit l'essentiel, à propos de l'étude des différents types. Pour simplifier, nous pouvons dire comme RYCKNER que :

- les botulismes A et B sont fréquemment rencontrés chez l'homme ;
- les botulismes C, aviaire et D, des équidés sont exceptionnels chez l'homme ;
- le botulisme E, pisciaire, est rare en France.
- Quant au botulisme F, on ne l'a encore trouvé que chez l'homme dans l'île danoise de Langeland.

Poids de l'individu, homme ou animal

Tous les expérimentateurs expriment l'activité de la toxine en doses minima mortelles par unités de poids. Ceci laisse donc entendre que plus l'animal est gros, plus il faut de toxine pour créer des troubles.

Nous avons malheureusement rarement vu préciser le poids des sujets souffrant de botulisme ; il semble toutefois que dans une échelle de poids d'êtres humains, les différences soient trop infimes pour pouvoir intervenir ; par contre, et nous serons plus explicites sur ce sujet en abordant les méthodes de diagnostic, des chercheurs se sont demandé si les animaux plus petits que les traditionnels cobayes et souris étaient plus vulnérables : poisson rouge, moustique, larve, guêpe, n'ont pas donné les résultats espérés (PETTY 1965).

Y a-t-il une fonction plus fidèle ? La physiopathologie a amené un point de vue plus séduisant.

Toxicité et terminaisons nerveuses

TYLER, en 1963, rappelle les expériences de LAMANNA qui suggèrent que la quantité de toxine requise pour tuer est indépendante du poids du

sujet mais proportionnelle à son nombre de terminaisons nerveuses.

Avant d'aborder l'étude du mode d'action de la toxine, il nous reste à voir "comment" la toxine arrive là ou elle doit frapper, c'est-à-dire son absorption. A cette question se rattache celle des relations histologiques de la toxine et du clostridium.

TROISIEME PARTIE

ABSORPTION DE LA TOXINE

L'ABSORPTION INTESTINALE

Où a lieu l'absorption ?

La voie d'absorption la plus commune est de loin l'ingestion alimentaire. Nous aurons l'occasion lors de l'étude étiologique cependant de rencontrer d'autres voies d'absorption : perlinguale, oculaire, nasale, par plaies. Ces dernières voies sont toutefois beaucoup plus rares et nous les négligerons pour l'instant ne voulant considérer que le cas le plus fréquent : un homme mange un plat toxique et tombe malade : avant l'apparition des symptômes, que s'est-il passé ?

Comment la toxine passe-t-elle de la barrière intestinale dans la circulation générale ?

DICKSON, en 1926, relevait les obscurités d'une telle absorption. Il rappelait cependant que la toxine botulique, au contraire des toxines tétaniques et diphtériques, n'est pas détruite par la digestion peptique ou tryptique mais est absorbée sans changement dans les tissus. Quoique beaucoup plus de toxine soit nécessaire per os qu'en injection sous-cutanée, le tableau clinique obtenu est le même. Ce fait que la toxine soit absorbée inchangée est cité par BRONFENBRENNER et SCHLESSINGER pour indiquer que la constitution chimique est plus simple que celle d'une albumose.

DICKSON insiste surtout sur le caractère actif de l'absorption : il rappelle les expériences de dyalyse réalisées par VAN ERMENGEM, aussi bien que par COLEMAN ou encore STARIN et DACK : tous les résultats concordent

en un point : la lenteur qu'a la toxine botulique à dyalyser. Il oppose à ces expériences celles de BRONFENBRENNER et SCHLESSINGER et avant eux de SCHUBEL qui montrent une augmentation de la vitesse de dyalyse en présence de sulfate d'ammonium d'une part, en présence de solution acide hydrochlorée de concentration équivalente à celle du suc gastrique d'autre part.

Le sulfate d'ammonium serait présent dans la toxine crue, non purifiée. BRONFENBRENNER et SCHLESSINGER remarquant la différence de toxicité de la toxine crue ingérée par rapport à la toxine purifiée ingérée, pensaient à quelque substance non toxique, non identifiée, qui permettrait plus facilement le passage de la muqueuse.

De tous ces faits, on a déduit que la plus grande partie de l'absorption a lieu au niveau de l'estomac et de la partie supérieure du duodénum où le contenu est normalement acide.

L'absorption n'est cependant pas limitée à cette portion du tractus gastro-intestinal, parce que FORSSMAN montrait que la toxine pouvait être absorbée par l'intestin grêle quoique elle ne soit pas absorbée par le caecum.

D'autre part, les cas cliniques rapportés par GEIGER d'intoxication par aliments goutés simplement et non avalés peuvent laisser supposer également une voie d'absorption oropharyngée comme l'écrit ALGAZI dans sa thèse.

DICKSON cependant, ne pouvait expliquer les différences de susceptibilité de telle espèce à telle toxine par des différences d'absorption intestinale.

Il existe aussi, en effet, des différences lors de l'injection de toxine.

Nous avons vu le lieu de passage de la toxine : estomac et partie supérieure du duodénum et les facteurs favorisant ce passage : sulfate d'ammonium et une solution dont l'acidité correspond à celle du suc gastrique.

Comment a lieu l'absorption ?

AMBACHE, en 1949, après avoir rappelé l'important poids moléculaire de la toxine et pratiqué de nombreuses expériences par injections intra-oculaires chez l'animal, écrit qu'il est difficile de voir comment une molécule de cette taille peut :

- être absorbée par l'intestin,
- sortir dans le courant sanguin à travers un endothélium capillaire pour atteindre les terminaisons nerveuses cholinergiques,
- quitter la chambre antérieure de l'oeil après injection.

Il apparaissait possible que la toxine fût capable de produire un changement de la perméabilité membranaire grâce à un effet lécithinasique qui aurait été démontré par LANGHOR et BLACKELY en 1947. Toutefois, REES, en 1948, nia tout effet de ce genre. Il reste possible cependant que la toxine par quelqu'autre procédé, puisse faciliter son passage à travers la membrane capillaire.

Une autre possibilité est la formation d'une "pro-toxine" qui pénètre dans l'organisme vivant et se brise en unités plus petites, diffusibles, neuro-toxiques.

Des arguments en faveur de cette deuxième hypothèse sont la résistance de la toxine aux digestions peptiques et tryptiques (SCHUBEL, 1923) et la présence d'une protéase dans la chambre antérieure comme dans le corps vitré (KRAUSE, 1934).

La toxine qui a franchi la barrière intestinale pour gagner le système Porte et la circulation générale est-elle la même exactement que celle qui séjournait dans le tube digestif ?

En juin 1960, HECKLY, HILDEBRAND, LAMANNA ont étudié à l'aide de mesures de coefficients de sédimentation la taille de la particule toxique passant la barrière intestinale dans le botulisme : la toxine trouvée dans la lymphe aurait des dimensions plus faibles que celles de la toxine cristallisée. On pourrait expliquer la différence par le fait que la toxine

étant associée à une hémagglutinine séparable, MEYER et LAMANNA ont montré que la séparation de cette hémagglutinine augmente le coefficient de diffusion de la toxine. Malheureusement, la concentration de toxine recueillie dans la lymphe n'a pas permis de savoir si l'hémagglutinine en était absente. D'autre part, les résultats expérimentaux prouvent que la toxine trouvée dans la lymphe a bien les dimensions d'une protéine et que la rupture en petits peptides pour passer la barrière intestinale n'est pas nécessaire. Même si le coefficient de sédimentation de la toxine lymphatique est inférieur à celui de la toxine cristallisée, il n'y a pas de raison de postuler une quelconque rupture de la toxine dans l'intestin avant son absorption. Il est possible cependant qu'une petite fraction de cette toxine cristallisée soit déjà de taille suffisamment petite pour traverser et ce serait seulement cette partie qui passerait. Ce serait "la petite fraction particulaire" dont TYLER dit, en 1963, qu'elle est trouvée dans des échantillons de toxine cristallisée.

Un argument contre la rupture en petites particules toxiques de la toxine cristallisée dans l'intestin est la mesure des coefficients de sédimentation de cette dernière avant et après un séjour de deux heures dans l'intestin. Cette mesure ne montrait aucune réduction de taille de la particule toxique après exposition aux processus digestifs de l'intestin.

En 1965, IMMEL et TILLING écrivent : pour concilier le haut poids moléculaire de la toxine avec sa résorption intestinale, on a pu montrer une dépolymérisation réversible en unités de poids moléculaire de 70.000 par modification du pH et de la concentration saline. Non seulement, il n'y aurait pas de perte de toxicité, mais au contraire, potentialisation. En s'appuyant sur les expériences de LAMANNA, selon lesquelles la destruction par fermentation de la toxine se déroulerait plus lentement que l'hydrolyse des autres protéines, il est possible de conclure que dans le tractus gastro-intestinal, il n'y a pas de destruction complète de la toxine mais que de petites quantités d'un poids moléculaire d'environ 50.000

parviennent à être résorbées et peuvent suffire en cas de toxicité élevée à déclencher la maladie.

On le voit, des divergences sérieuses subsistent sur le mode d'absorption de la toxine : séparation d'avec une hémagglutinine, protoxine libérant une toxine plus diffusible, perméabilité propre de la barrière intestinale, dépolymérisation de la molécule, la diversité de ces hypothèses suggère que le mécanisme intime de ce passage nous échappe.

Reste également à préciser comment "naît" cette toxine, en particulier, s'il lui est possible d'être produite à l'intérieur du corps humain, à la suite de l'ingestion de spores. Est-il besoin que la toxine soit ingérée pré-formée pour qu'il y ait botulisme ? Le botulisme doit-il de ce point de vue être considéré comme une toxémie ? Rappelons qu'il est habituel de réserver ce terme de toxémie aux cas où l'endotoxine ou l'exotoxine produit certains symptômes sans que les bactéries envahissent le sang, ce qui est le cas, par exemple, de la diphtérie ou du tétanos.

LA TOXINE : LA DUALITE DE SON ORIGINE

DICKSON, en 1926, fait un parallèle entre deux ordres de grandeur : le temps au bout duquel la toxine a pu être trouvée dans le sang et le temps au bout duquel elle a été trouvée dans l'intestin.

Pour la toxine sanguine, il s'appuie sur les résultats cliniques de KOB (9 jours), SEMERAU et NOACK (25 jours) qui s'opposent, d'une part aux chiffres trouvés par BENGSTON ainsi que DACK sur des animaux après ingestion de toxine et qui sont des chiffres faibles (au maximum 24 heures), d'autre part à la durée de temps restreinte semble-t-il de la présence de toxine dans l'intestin : DAY ne l'aurait pas trouvée au delà de 12 heures dans le tractus gastro-intestinal de cobaye. Une durée de présence dans le sang dépassant de beaucoup la durée de présence dans l'intestin laisse donc supposer une formation intra-intestinale de toxine.

Par ailleurs, aussi bien DICKSON que plus tard HALL, en 1945, citent d'intéressantes expériences de prédecesseurs prouvant la formation de toxine à partir de spores ingérées (VAN ERMENGEM, 1896, 1897 - assurait que la culture pas plus que la toxigenèse ne pouvaient avoir lieu à la température du corps).

En 1920, THOM, EDMONDSON et GILTNER rapportèrent qu'ils avaient causé la mort de cobayes par injection sous-cutanée d'un grand nombre de spores détoxifiées (30 millions) d'une souche de type A. Deux ans plus tard, ORR serait également parvenu à réaliser à peu près la même expérience avec un nombre "immense" de spores botuliques détoxifiées.

Mais ces deux expériences prêteraient à discussion dans leurs méthodes et c'est finalement COLEMAN et MEYER en 1922, COLEMAN en 1923 et HALL et DAVIS en 1923, qui ont levé tous les doutes sur la pathogénicité de grandes doses de bacilles botuliques et leur capacité de se développer dans le corps de l'animal et de produire des quantités fatales de toxine. COLEMAN, en 1929, montra que même un petit nombre de spores détoxifiées de bacilles botuliques de type A inoculées par voie intra-musculaire à des cobayes avec de la formaline comme débilitant tissulaire se développait de façon luxuriante et produisait une toxine puissante.

PETTY, en 1965, rappelle que les chercheurs soviétiques postulaient une toxi-infection ou une combinaison d'ingestion orale de toxine préformée et la formation de plus de toxine par la germination de spores ingérées et la multiplication des micro-organismes dans le tractus gastro-intestinal de la victime.

MINERVIN, en 1937, se référa ainsi à la dualité de la source toxinique.

Dans un intéressant rapport, RASZAJA impliqua la culture intestinale d'organismes botuliques comme cause d'un cas récurrent de botulisme où la maladie bénigne initiale précéda un très sévère second épisode de botulisme de trois mois environ. En 1957, MINERVIN écrivait : "à la lumière des connaissances actuelles, la conception du botulisme en tant que traumatisme

causé par la toxine introduite dans le tractus digestif avec l'aliment contaminé, paraît surrannée et sujette à caution. En effet, cette conception ne correspond pas à la dynamique du processus, qui est conditionnée aussi bien par l'introduction de la toxine, que par sa production ultérieure, plus ou moins prolongée, dans l'organisme infecté ..." (repris par PREVOT, 1958). En outre, SHVEDOV administra la toxine de type A seule puis la toxine et le clostridium à des animaux et trouva que la combinaison des deux produisait une maladie plus sévère. La toxine était trouvée dans le sang des animaux empoisonnés par la toxine seule durant seulement les deux ou trois premiers jours, chez les animaux empoisonnés à la fois par la toxine et le clostridium, au contraire, on pouvait démontrer la présence de toxine dans le sang jusqu'à 10 ou même 30 jours. ZUBKO, avec le type E, et DONETZ, avec le type C, obtinrent avec le type C des résultats similaires.

Aux Etats-Unis, enfin, BOROFF et REILLY ont démontré la formation de toxine dans le tractus gastro-intestinal d'oiseaux.

Nous pouvons donc conclure à une source double de la toxine ; celle pré-formée avant l'ingestion et celle sécrétée après l'ingestion du repas toxique.

PRODUCTION DE TOXINE PAR LES BACTERIES

BOROFF, en 1955, démontre une production de toxine par autolyse des bactéries. Il s'appuie en cela sur le fait que la production de toxine maximum dans une culture a lieu lorsque celle-ci entre dans sa phase décroissante de reproduction.

STERNE et WENTZEL, en effet, en 1950, ont montré que les quantités maxima de toxine apparaissaient entre le 8° et le 15° jour d'incubation. Or, passé 8 jours, une culture est dans sa phase d'activité décroissante, par ailleurs, le microscope met en évidence une autolyse bactérienne au moment

où il y a augmentation du titre toxinique.

L'intérêt de cette publication nous paraît cependant résider dans l'hypothèse émise sur le siège même de la toxine, celle-ci serait à la surface même du bacille. Des explications histologiques sont données : très grandes différences d'épaisseur entre les éléments gram + et gram - au cours d'une autolyse, laissant supposer que la toxicité du bacille serait liée à sa surface simplement ; une telle hypothèse expliquerait ou serait soutenue par un fait connu : des suspensions d'organismes lavés, injectées par voie intra-veineuse à la souris, tuent aussi vite que la toxine soluble. Puisque la mort intervient en 30 à 40 minutes, il n'est pas vraisemblable que des organismes injectés soient lysés dans le corps de la souris durant ce court laps de temps. Il est plus facile d'imaginer que la mort est due à un composant toxique de la surface du bacille.

TOXICITE ET INCUBATION

Ce problème des relations entre toxicité et temps d'incubation comporte une application pratique intéressante :
BRONFENBRENNER, MONROE, SCHLESSINGER, ORR ont montré, en 1924, qu'une mort immédiate, sans latence d'incubation pouvait être obtenue par de grosses doses de toxine. Ces résultats seraient dus à la présence dans les filtrats d'un poison chimique possédant des propriétés distinctes de celles de la toxine botulique, qui, elle-même, agit après une période d'incubation bien définie. Ce poison chimique n'est pas neutralisé par l'antitoxine botulique. Il est efficace seulement quand de grandes quantités de filtrats de culture sont données, il est thermostable, n'étant pas détruit quand il est chauffé en autoclave ; cependant, chauffé dans un récipient ouvert, sa toxicité diminue car ce serait une substance volatile identifiée comme étant un sel d'ammonium.

La mort résultant de l'injection de doses élevées de sels d'ammonium est facilement distinguée de celle du botulisme, à la fois à cause

des caractères symptomatiques et de l'absence de période d'incubation.

Toutefois, quand la quantité de sels toxiques injectés est petite, les symptômes d'empoisonnement sont plus ambigus : la mort peut être retardée assez longtemps pour suggérer une période d'incubation comme celle du botulisme.

Cette circonstance a son importance lors de l'examen de produits alimentaires partiellement décomposés où la présence de toxine botulique est suspectée. En général, un tel matériel suspect est injecté de façon massive à la souris. Il est concevable que de tels aliments altérés soient contaminés par des bactéries de putréfaction et produisent de l'ammonium qui soit la réelle cause de mort des animaux testés.

Il y aurait tout intérêt pour éviter ce type d'erreur à travailler également avec des souris préalablement protégées par l'antitoxithérapie afin de n'incriminer la toxine comme cause de mort chez les animaux d'expérience qu'à bon escient.

QUATRIEME PARTIE

MECANISME D'ACTION DE LA TOXINE NEUROTROPE

Différentes questions se posent dans la physiopathologie du botulisme : les paralysies, les troubles neurologiques divers, ont-ils d'abord une cause centrale ou périphérique ? Quelle est la principale cause de mort ? La défaillance cardiaque ou respiratoire ? Et de telles défaillances, sont-elles dues à une attaque directe de la toxine sur ces organes vitaux ou sont-elles la conséquence d'une action centrale ? L'essentiel est de voir ici les arguments "centraux" et "périphériques" de chaque hypothèse.

HISTORIQUE

Il y a essentiellement trois théories concernant le point d'attaque de la toxine botulique. VITTOZ, dans sa thèse (1949) cite SCHWARZ qui a résumé les discussions en trois points :

- La toxine agit directement sur certaines cellules ganglionnaires et sur le système nerveux central par une action spécifique.
- L'action primitive a lieu sur le système vasculaire du système nerveux central avec changements secondaires sur les centres provoqués par l'hémorragie.
- Le poison botulique a une action périphérique, probablement aux jonctions neuro-motrices.

Il expose ensuite la théorie personnelle de SCHWARZ (polioencéphalomyélite) et les conceptions de DITMAR (action sur le système nerveux autonome).

La première théorie :
action directe sur certaines cellules ganglionnaires et sur le système nerveux par une action spécifique,

eut pour partisans, d'abord MARINESCO, puis dans l'ordre chronologique : KEMPNER, POLLOK, OSSIPOF (1900), PISANI, SYSACK, MENIOWITSCH, PAULUS, SEMEREAU, NOACK, LENZ (1924), STONE (1929), ALLEN, ECKLUND (1932).

L'étude d'OSSIPOF donnait une description détaillée de cette conception : hyperhémie généralisée de tout le système nerveux, lésion des cornes antéro-latérales de la moelle surtout au niveau des racines lombaires et du plexus brachial, chromatolyse marquée des cellules des troisième, dixième et douzième paires crâniennes et peu de changement au niveau des cellules corticales.

PAULUS constata aussi une hyperhémie généralisée et de fines hémorragies au niveau de la substance grise. Les modifications histologiques seraient réalisées d'emblée et indépendantes des lésions vasculaires.

Cependant, d'autres travaux apportent des démentis à ces premières recherches : FISHER, WILBUR et OPHULS, WHARTEN, COWDRY et NICHOLSON, FOOR et FORSYTH, OLIN, HALL et SCOTT, observèrent des cas mortels et furent unanimes à conclure à l'absence de lésions dans les parties du systèmes nerveux examiné. COWDRY et NICHOLSON, EDMOND et KAIPER concluaient que s'il est possible que la toxine ait une action centrale, il ne reste cependant aucune trace microscopique de ses effets.

La deuxième théorie :
action directe sur le système vasculaire du système nerveux central

eut, pour promoteurs WILBUR et OPHULS, en 1914. Selon eux, les granulations de Nissl se colorent particulièrement bien dans les groupes de cellules motrices. Ils décrivent, par contre, une thrombose de l'artère vertébrale droite et de l'artère basilaire. Congestion et thrombose avec

hémorragies péri-vasculaires constitueraient les lésions pathologiques. Ce serait la "paralysie directe ou indirecte de la tunique musculaire" qui en serait la cause.

DICKSON, en 1918, SCOTT-WARTHIN, en 1922, SEMEREAU pour un cas, trouvèrent aussi à l'histologie des lésions vasculaires.

La troisième théorie :
celle d'une action périphérique probablement aux jonctions neuro-motrices

aurait, selon DICKSON et SHEVSKI (1923), PURKHAUER (1877) comme promoteur. Cette théorie périphérique est actuellement le fondement le plus solide de toute étude physiopathologique du botulisme. C'est pourquoi un développement plus important est ici nécessaire. Nous aurons la surprise de constater cependant que plus on s'enfonce dans la démonstration d'une action périphérique, plus les moyens d'investigation en ce sens se modernisent et plus on rejoint par certains côtés une action centrale rejetée peut-être prématurément.

Une action mixte, périphérique et centrale, étant plus probable en dernière analyse.

Voyons donc maintenant :

L'ACTION DE LA TOXINE AU NIVEAU DE LA JONCTION NEURO-MOTRICE

Une telle action va mettre en jeu et en présence :
d'une part, la toxine ;
d'autre part, la jonction neuro-motrice.

Nous avons vu la toxine, il reste à voir cette jonction.

Chacun, en effet, a sa physiologie et l'on ne peut comprendre leur interaction sans une compréhension la plus parfaite possible de celle-ci.

La partie fondamentale de la jonction neuro-musculaire est la plaque motrice.

Quelle est donc :

L'histo-physiologie de la plaque motrice ?

Des notions fondamentales méritent d'être précisées :
l'histologie de la plaque,
la présence de l'acétylcholine en tant que médiateur chimique,
l'appareil sous-neural de Couteaux et sa cholinestérase,
la succession des événements au moment de la transmission synaptique.

Histologiquement, la plaque motrice est le mode de terminaison le plus général des nerfs moteurs chez les vertébrés. Le nerf rejoint la fibre musculaire là où celle-ci présente une saillie plus ou moins nette (cône de Doyere), riche en protoplasme et en noyaux. La gaine de Henlé se continue avec le sarcolemne ; le cylindre-axe s'arborise en un réseau foliacé, épais, en forme de semelle. L'amas de noyaux du cône de Doyere présente des noyaux de deux sortes : les uns de type musculaire, les autres de type névroglique ou schwannien. La gaine de Schwann ainsi modifiée paraît suivre dans le sarcoplasme du muscle le cylindre-axe.

MARX, dans l'ouvrage de physiologie de KAYSER, rappelle les notions suivantes :

C'est en 1936, que DALE, FELDBERG et VOGT montrèrent que le liquide de perfusion d'un muscle ésériné contenait pendant la stimulation du nerf moteur une substance qui fut identifiée par ses actions sur les divers détecteurs biologiques comme étant l'acétylcholine. Le point de la fibre musculaire le plus sensible à l'acétylcholine était la plaque motrice.

Enfin, étudiant l'action d'un enzyme antagoniste de l'acétylcholine, MARX écrit :

"Au point de vue biochimique, l'activité cholinestérasique est particulièrement élevée dans les zones de muscle où sont concentrées les plaques motrices et bien plus faible ailleurs. Cette activité ne disparaît pas après dégénérescence de l'axone moteur sectionné, la cholinestérase de la plaque motrice n'est donc pas située dans les terminaisons axoniques. Cette conclusion est confirmée par les études histo-chimiques : la cholinestérase se trouve dans la fibre musculaire et plus particulièrement dans la partie qui forme l'appareil sous-neural de Couteaux. La plaque motrice est, en effet, formée par trois éléments : les rameaux nerveux terminaux, la fibre musculaire et les éléments de la téloglie. Les rameaux nerveux serpentent dans des gouttières creusées dans le sarcoplasme musculaire, dites gouttières synaptiques, l'ensemble est recouvert par la téloglie qui ne s'interpose nulle part entre la membrane axonique et la membrane musculaire. Sur les parois des gouttières synaptiques, se trouve un ensemble de lamelles qui forment l'appareil sous-neural de Couteaux et qui sont, en réalité, formées par des replis de la membrane de la fibre musculaire. Cet appareil est post-synaptique puisqu'il ne disparaît pas après section nerveuse ; c'est dans cet appareil que les méthodes histo-chimiques localisent la cholinestérase, à la surface même de la membrane musculaire semble-t-il. Cette localisation particulière de la cholinestérase permet alors de comprendre la rapidité avec laquelle l'acétylcholine est détruite au niveau de la plaque motrice ainsi que le montre le décours du potentiel de plaque motrice. Une conséquence de cette organisation est que la synapse neuro-musculaire est en mesure de répondre coup pour coup ; en effet, comme l'acétylcholine libérée disparaît immédiatement après avoir produit un potentiel d'action post-synaptique, la plaque motrice n'est en mesure de produire qu'un seul potentiel post-synaptique pour chaque potentiel afférent".

Quant à la succession des événements au moment de la transmission synaptique, elle est résumée de la sorte :

"... l'arrivée de l'influx nerveux, c'est-à-dire du potentiel de pointe dans les terminaisons nerveuses, déclenche la libération d'acétylcholine, cette acétylcholine agit ensuite sur la plaque motrice et la dépolarise, produisant le potentiel de plaque motrice qui détermine à son tour, par l'intermédiaire de courants électriques locaux la formation du potentiel de pointe dans la fibre musculaire".
("Le potentiel de plaque motrice découvert en 1938 par GOPFERT et SCHAEFFER, est un potentiel qui siège uniquement au niveau de la plaque motrice et qui précède le potentiel d'action dans la fibre musculaire").

Rappelons, enfin, pour clore ces préliminaires, le schéma de synthèse de l'acétylcholine :

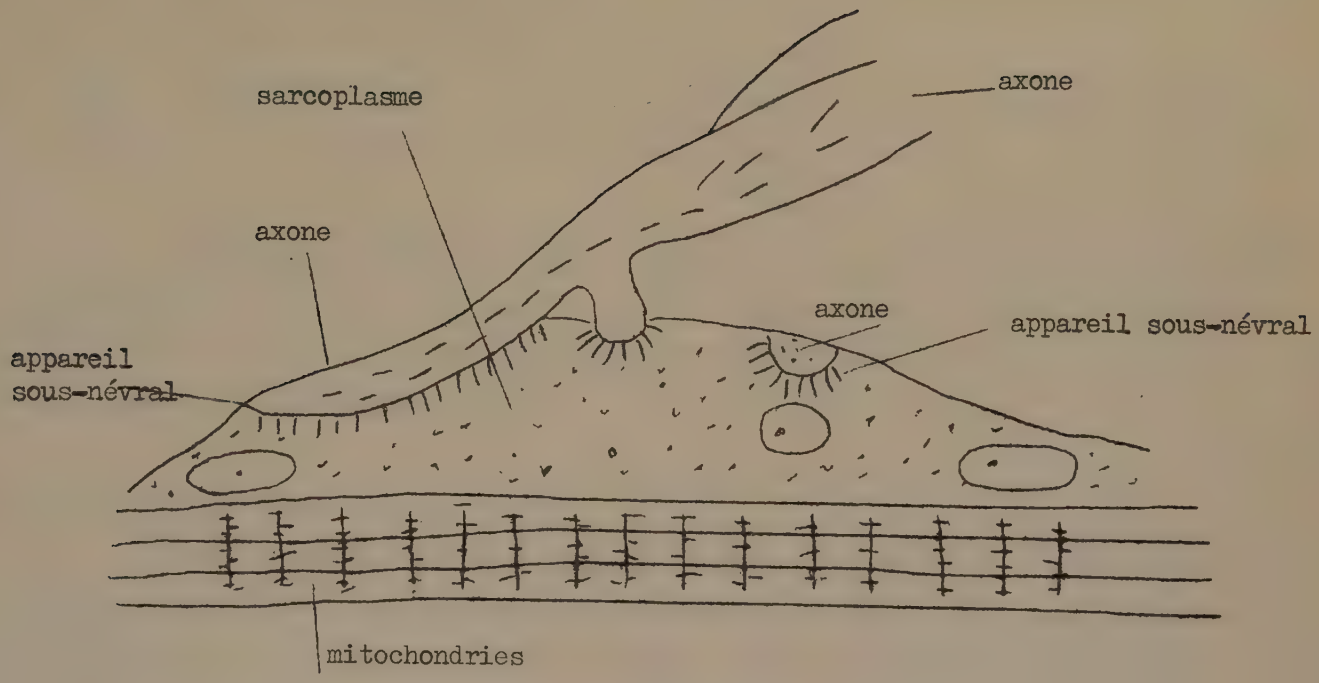
$$\text{Choline} + \text{Acétyl-CoA} \xrightarrow{\text{Choline-acétylase}} \text{Acétylcholine} + \text{CoA}$$

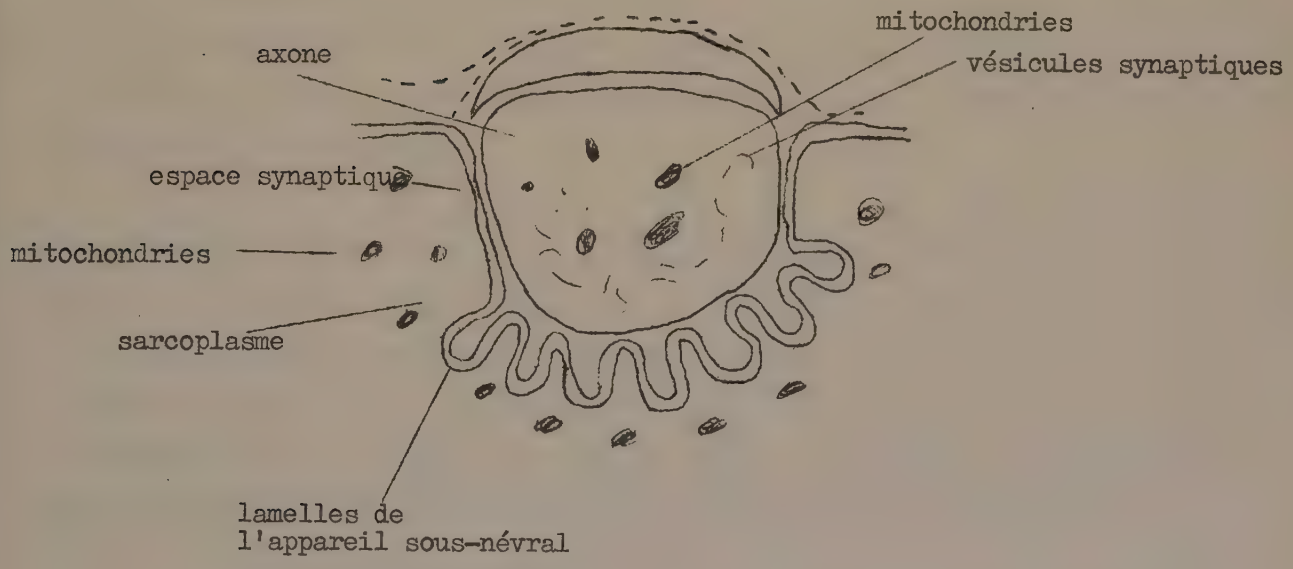
Quant à la dégradation de l'acétylcholine, elle peut être résumée comme suit :

$$\text{Acétylcholine} + \text{CoA} \xrightarrow{\text{Cholinestérase}} \text{Acide acétique} + \text{choline}.$$

Parmi les inhibiteurs de la cholinestérase les plus connus sont :
- l'ésérine ou physostigmine (LOEWI et NAVRATIL, 1926),
- la néostigmine,
- le bleu de méthylène.

Dans une argumentation en faveur d'une action périphérique de la toxine, plusieurs étapes durent être franchies :
- Ecarter une action centrale fut la première, de toute évidence.
- Pour prouver une action au niveau de la plaque motrice, diverses expériences furent nécessaires pour éliminer une action
  - au niveau du nerf,
  - au niveau du muscle,





PLAQUE MOTRICE

a) vue schématique en coupe horizontale

b) vue schématique en coupe transversale.

(d'après le livre de Physiologie de KAYSER, T.II, Système nerveux - Muscle, p. 223).

- Enfin, l'atteinte cholinergique par la toxine botulique, démontrée cliniquement, le fut également par l'expérimentation.
- Ecarter l'action centrale, montrer l'affinité cholinergique, l'intégrité du nerf et du muscle, voici donc quelle sera notre progression.

EDMONDS et LONG, en 1923, vont reprendre les théories précédentes - centrales - pour en souligner les faiblesses, aussi bien celles parlant d'une altération vasculaire au niveau du système nerveux que celle parlant d'une atteinte nerveuse directe :

La théorie des thromboses,

par exemple, explique difficilement l'absence de signes sensitifs, ce qui constitue un fait essentiel dans cette maladie. Ceci est d'autant plus étrange que les thrombi sont supposés être largement répartis dans le cerveau. De plus, quelquefois, la guérison complète et relativement rapide intervenant dans des cas sérieux est difficilement compréhensible si les symptômes sont dus à des thrombi bloquant la circulation des noyaux du cerveau. Enfin, ces thrombi n'auraient été retrouvés que dans un certain nombre de cas seulement.

La conception d'une atteinte nerveuse directe,

est bien plus attrayante mais la difficulté réside ici dans le fait que la répartition de ces lésions ne correspond pas aux paralysies motrices. Par exemple, la troisième paire de nerfs crâniens, celle qui cliniquement, montrerait l'atteinte la plus constante est celle qui, selon MARINESCO, montrerait le moins de modifications histologiques.

Cette action centrale étant donc pour le moment écartée, revenons à cette électivité de la toxine botulique :

Electivité de la toxine botulique

Pour le système cholinergique,

Pour la plaque motrice.

- Pour le système cholinergique

De même que DICKSON et SCHEVSKI, EDMONDS et LONG constatent que la toxine du Clostridium Botulinum affecte seulement ces systèmes nerf-muscle et nerf-glande actuellement décrits comme cholinergiques.

En 1943, ALAJOUANINE, THUREL, DURUPT analysant le tableau neurologique de l'affection concluent :

"Cette prédilection pour certains groupes de muscles fonctionnellement associés et l'absence de troubles sensitifs sont en faveur d'une atteinte directe des neurones moteurs périphériques et non de leurs gaines, car on ne conçoit guère une atteinte élective des gaines de tel ou tel groupe de neurones, aussi préférons-nous nous abstenir du terme polynévrite pour désigner ces paralysies du botulisme. ... Comme les toxines diphtériques et tétaniques, la toxine botulique a une affinité spéciale pour le système nerveux et pour certaines parties seulement. Ici l'électivité est double :

d'une part et au premier plan le système végétatif, comme en témoignent la sécheresse de la bouche, la dysphagie oesophagienne, la constipation, la rétention d'urine par paralysie vésicale, le fléchissement cardio-vasculaire, la paralysie de l'accommodation et la mydriase paralytique.

d'autre part, les neurones moteurs périphériques des globes oculaires et des membres, ceux surtout des groupes musculaires des racines".

En 1949, AMBACHE va faire la démonstration expérimentale de cette affinité cholinergique. Il va étudier les effets locaux de la toxine sur les systèmes nerf-muscle lisse de l'iris, après injection intra-oculaire de toxine, et sur de nombreux muscles volontaires paralysés par cette injection locale de toxine. Les résultats montrent que cette dernière n'a pas d'effet appréciable soit sur les fibres nerveuses sensibles, soit sur les fibres

nerveuses adrénergiques à l'intérieur de l'oeil, mais que les fibres cholinergiques sont spécialement affectées. L'expérimentateur conclut : dans un seul et même organe, donc les fibres nerveuses sensitives et adrenergiques sont relativement indemnes alors qu'elles ont été exposées aux mêmes doses de toxine dans l'oeil, doses adéquates pour paralyser les fibres cholinergiques.

Cette affinité cholinergique, prouvée expérimentalement, démontrée cliniquement, apparaît ainsi comme un fait bien établi, cependant on en voit mal le "pourquoi", BROOKS, en 1954, notait : "l'action sélective de la toxine sur les nerfs cholinergiques reste encore inexpliquée", et depuis le problème n'a guère été résolu. Nous l'avons dit, le point de la fibre musculaire le plus sensible à l'acétylcholine est la plaque motrice, une affinité pour la plaque motrice entre donc dans le cadre de l'affinité cholinergique de la toxine :

- Pour la plaque motrice

DICKSON, en 1924, notait que l'action de la toxine est périphérique, sur les terminaisons de certains nerfs et non centrale sur le cerveau ou la moelle. Depuis, dans le but de prouver une action au niveau de la plaque motrice, toutes les expériences vont tendre à prouver que ni le nerf qui arrive à cette plaque, ni le muscle à qui elle transmet une activité pris isolément, ne sont touchés. EDMONDS et LONG démontrent que la réponse du muscle au stimulus après exposition à la toxine est presque normale ; ils déclarent que l'action essentielle de la toxine est donc une plus ou moins complète paralysie des jonctions neuro-motrices dans les muscles striés et dans le diaphragme.

EDMONDS et KEIPER montrent également que le muscle est encore directement excitable mais inexcitable par stimulation nerveuse.

BISHOP et BRONFENBRENNER, en 1936, expérimentant sur le nerf sciatique d'un animal, écrivent : les faits sont suffisants pour identifier

un bloc identique à celui du curare à la jonction myo-neurale. Ils démontrent que non seulement le muscle, mais le nerf également, ne sont pas touchés.

GUYTON et MAC DONALD, en 1947, montrent que la conduction nerveuse périphérique chez le lapin et le cobaye paralysés par la toxine n'est pas touchée. Ils montrent, en outre, que les muscles squelettiques de tels organismes peuvent se contracter si stimulés directement par choc électrique.

Il semblait évident donc que la toxine exerçat son effet sur les jonctions neuro-musculaires par bloquage de la conduction dans les fibres nerveuses terminales ou la plaque motrice.

En 1949, BURGEN, DICKENS, ZATMAN confirment ces notions en expérimentant sur une préparation isolée nerf phrénique-diaphragme. Pour tester l'effet de la toxine sur le tronc nerveux phrénique, ils réalisent l'expérience suivante : une partie de ce nerf ainsi que les électrodes stimulantes sont immergées dans un petit récipient de verre de 1 ml de capacité ne communiquant pas avec le reste du milieu liquide. L'adjonction de 5.000 unités de toxine dans ce petit récipient ne produit aucun changement dans la contraction musculaire au cours des 80 minutes suivantes ; alors que 2.500 unités de toxine, lorsqu'elles sont ajoutées directement dans le milieu liquide principal produisent au bout de 30 minutes environ une paralysie. Cette expérience prouve que la toxine laisse le nerf indemne mais frappe à la jonction neuro-musculaire.

La même année, AMBACHE, au cours de ses recherches au niveau de l'oeil de l'animal, obtient une petite contraction du muscle paralysé lorsque les électrodes sont appliquées directement sur le muscle, rejoignant en cela ses prédécesseurs et portant une fois de plus l'action de la toxine à hauteur de la jonction. Par ailleurs, la potentialisation post-tétanique de BROWN et VON EULER, en 1938, est reprise par BURGEN, DICKENS et ZATMAN pour confirmer que le muscle n'est pas touché dans le botulisme. En effet, BROWN et VON EULER montrent que cette potentialisation post-tétanique est

essentiellement un phénomène musculaire et est présente à la stimulation du muscle complètement curarisé ou dénervé. Le même résultat est obtenu avec le muscle de l'intoxication botulinique, preuve supplémentaire du manque d'action directe sur le muscle.

BROOKS, en 1954, arrive à son tour aux mêmes conclusions après ses expériences sur les fibres A, B, C des nerfs phréniques, sciatiques, thoraciques de chats exposés à 10^4 DL 50/ml de toxine durant cinq heures.

L'amplitude du potentiel d'action et la vitesse de conduction restent inchangées. Des expériences avec le muscle serratus de cobaye montrent peu de changement (3 % cependant) dans l'excitabilité directe du muscle intoxiqué.

TYLER, en 1963, constate chez l'homme malade à l'aide d'enregistrements électromyographiques que la "dénervation physiologique" du muscle est beaucoup plus précoce que la dénervation obtenue après section nerveuse. Une telle précocité implique une lésion extrêmement distale de la fibre nerveuse et un fractionnement dans la réponse de l'unité motrice touchée, qui ne réagit pas comme un tout à l'atteinte de la toxine.

Le lieu d'action de la toxiné botulique étant découvert : la plaque motrice, le problème de son mode d'action proprement dit va se poser, et par ce terme, nous entendrons aussi bien ses rapports avec les médiateurs chimiques (acétylcholine, ses métabolites, ses inhibiteurs ou ses excitants éventuels), que ses rapports géométriques, topographiques, dans l'intimité même de la jonction.

Mode d'action de la toxine botulique

Même accepté le principe d'une action localisée au niveau de la jonction neuro-motrice, la confusion reste possible avec d'autres intoxications ou maladies agissant également sur cette jonction.

Des modifications du taux d'acétylcholine dans les préparations nerf-muscle intoxiquées par ce poison bactériologique vont poser la question

de la raison de cette baisse importante d'acétylcholine.

Enfin, ces questions vont nous amener naturellement à chercher le plus précisément possible le lieu d'action de la toxine à l'échelle la plus réduite permise.

Différences physiopathologiques avec d'autres affections ou poisons de la transmission nerf-muscle

- L'atropine ou la belladone,
- Le curare,
- La myasthénie,

ont été tout à tour considérés.

L'atropine et la belladone

Parmi les partisans de la comparaison : DICKSON. Celui-ci suggère une similitude entre l'empoisonnement par la belladone et par la toxine botulique. Il cite la dilatation des pupilles, la sécheresse des sécrétions et l'inhibition du péristaltisme comme points de ressemblance.

Parmi les premiers contradicteurs : EDMONDS et LONG, AMBACHE. Ceux-ci vont très rapidement démontrer qu'une telle comparaison est très superficielle et ne résiste pas à l'examen critique:
Les premier notent que l'atropine n'a pas d'action sur les terminaisons des nerfs moteurs des animaux à sang chaud tandis que la paralysie des muscles volontaires est caractéristique du botulisme.
Le deuxième, au cours d'expériences intra-oculaires déjà mentionnées ici, démontre que l'injection ultérieure d'acétylcholine dans la chambre antérieure de l'oeil, produit une vigoureuse contraction myotique du sphincter pupillaire. Après que la même quantité d'acétylcholine ait été injectée dans l'oeil de contrôle, la dimension finale de la pupille était égale des deux côtés (Précisons pour le détail technique que l'aiguille restait dans la cornée,

son retrait pouvant à lui seul suffire à produire une contraction pupillaire). Ces expériences affirment qu'il n'y a pas de diminution de sensibilité à l'acétylcholine dans le botulisme au niveau de l'oeil, les fibres musculaires du sphincter pupillaire ne paraissent pas affectées et la toxine ne bloque pas l'action de l'acétylcholine comme le ferait l'atropine.

On peut donc exclure l'équation : toxine botulique = atropine ou belladone.

Le curare.

La comparaison avec le curare eut de plus nombreux défenseurs. Parmi eux : EDMONDS ET LONG ; BISHOP ET BRONFENBRENNER.

EDMONDS et LONG montrent que l'intestin isolé des animaux intoxiqués a une réponse normale à l'épinéphrine, la pilocarpine, l'atropine, la physostigmine et l'extrait pituitaire. (Cependant, il ne conserve pas sa vitalité aussi longtemps que l'intestin isolé d'un chien normal : ce phénomène de vitalité diminuée de tissu isolé d'animaux intoxiqués est aussi vrai pour le nerf périphérique). Ils démontrent que la nicotine cause une contraction du muscle qui est contre-carrée par le curare. Ils concluent que la portion réceptive de la jonction neuro-motrice est normale. Ils pensent avoir démontré une action comparable à celle du curare sur les terminaisons de certains nerfs et pensent que la symptomatologie clinique est bien expliquée par une action périphérique de la toxine. C'est du moins ce qu'écrit TYLER, en 1963, résumant les travaux d'EDMONDS et LONG. Pourtant, ceux-ci nous ont paru, quant à nous, plus discutables dans leur comparaison. Tentant un traitement de l'animal intoxiqué, les auteurs essaient d'utiliser la physostigmine "dont il est bien connu qu'elle est le meilleur antagoniste du curare" ; ils ont quelques difficultés à employer cet alcaloïde sur une grande échelle, mais chez les quelques animaux où une telle thérapeutique a pu être appliquée, ils obtiennent quelques succès, citant par exemple, des "coqs au cou pendant" qui paraissent totalement

paralysés et qui, après administration d'une petite dose de physostigmine font des efforts pour se tenir sur leurs pattes et ont quelques mouvements de la nuque. Ces quelques succès ne les ont, cependant, pas décidés à conclure à une analogie avec l'action curarisante, ils notent au contraire : la comparaison avec le curare est un terme à utiliser dans un sens large et ne distinguent pas entre terminaisons nerveuses et substance réceptrice.

BISHOP et BRONFENBRENNER écrivent à la suite de leurs expériences, beaucoup plus catégoriquement : les faits sont suffisants pour identifier un bloc identique à celui du curare à la jonction myo-neurale.

Là aussi, les contradicteurs vont apporter des arguments trop puissants pour pouvoir maintenir la comparaison. Les premiers, en 1949, sont MASLAND et GAMMOND et BURGEN, DICKENS et ZATMAN.

MASLAND et GAMMOND notent, en effet, que le muscle curarisé donne une réponse initiale normale et qu'ensuite apparaît un rapide déclin dans le potentiel d'action. Il diffère du muscle botulisé en ce que dans ce dernier, la réponse initiale est bien plus réduite, souvent seulement à 10 %. Des stimulations répétitives rapides du nerf causent souvent une augmentation progressive de l'ampleur de la réponse. La néostigmine cause une augmentation insignifiante de l'ampleur de la réponse mais n'en modifie pas la forme.

Ces recherches établissent clairement une différence fondamentale entre la paralysie due au curare et celle due au botulisme.

La même année, BURGEN, DICKENS, ZATMAN travaillant sur leur préparation isolée nerf phrénique-diaphragme avec de la toxine A vont sérier leurs arguments en trois faisceaux détruisant la théorie curarisante.

Les deux premières séries d'arguments sont fournies par les enregistrements électromyographiques :

- étude de la réponse tétanique,
- des courbes de sommation.

La dernière série d'arguments fait jouer l'interaction de la toxine avec des drogues, essentiellement :

- les anticurariques classiques,
- l'acétylcholine.

a) Parmi les arguments d'ordre électromyographique

- Le type normal de la réponse tétanique

est le premier. Après paralysie partielle avec la toxine, la réponse à la tétanisation du nerf phrénique reste parfaitement normale dans sa forme, mais son ampleur diminue proportionnellement à la diminution de la force de contraction.

Au contraire, après que la force de contraction ait été diminuée d'environ 40 % par la d-tubo-curarine, au cours de la tétanisation, on obtient après une forte contraction qui est d'environ 50 % supérieure à la force de contraction précédente, une rapide chute dans cette puissance de contraction.

- La courbe de sommation normale

est le deuxième argument. Quand les courbes de sommation de deux stimuli successifs appliqués au nerf phrénique sont examinées, il est vu que la courbe obtenue dans un muscle partiellement paralysé par la toxine est très similaire à la courbe normale, montrant seulement une brève phase supernormale de 4 msec.

Dans le muscle partiellement curarisé, toutefois, existe une phase supernormale, prolongée, large, et typique, due à l'effet "décurarisant" du premier stimulus. (ECCLES, KATZ, KUFFER, 1941).

b) L'effet des drogues est le troisième faisceau d'arguments

- L'inefficacité des anticurariques : T.E.P.P. (tétra-éthyl-pyro-phosphate), Prostigmine, ClK, est d'abord démontrée.

BURGEN, DICKENS, ZATMAN vont employer des doses faibles sur le diaphragme partiellement paralysé : ésérine : 0,1 - 1 microgramme/ml ;

prostigmine : 0,01 - 0,1 microgramme/ml, T.E.P.P. : 0,01 - 0,1 microgramme/ml. Ils obtiennent simplement une petite et temporaire augmentation de tension, qui, occasionnellement, atteindrait un maximum d'augmentation de 50 % par rapport à la tension antérieure.

De plus grandes quantités de prostigmine (1-5 microgrammes/ml) et de T.E.P.P. (1 microgramme/ml) produisent une paralysie du diaphragme empoisonné par la toxine botulique de même façon qu'elles agiraient sur le muscle normal.

Ces résultats s'opposent à ceux d'EDMONDS et LONG qui avaient cru à quelque progrès de la physostigmine dans des expériences antérieures déjà mentionnées ici, mais qui s'étaient heurtés à des problèmes de dosages : dose faible insuffisante, dose forte dangereuse ; mais rejoignent ceux d'EDMONDS et KEIPER qui n'avaient pas constaté d'effet paralytique.

De toute façon, la différence d'action des anticurariques sur le muscle curarisé par rapport au muscle intoxiqué par la toxine botulique est énorme.

Sur le muscle curarisé, l'action est telle que la force de contraction est multipliée de plusieurs fois 100 %.

De même, sur le muscle curarisé de grandes quantités de T.E.P.P. ou de prostigmine n'ont pas d'effet paralytique.

Enfin,, la faible action du chlorure de potassium dans des préparations intoxiquées par la toxine botulique contraste de façon frappante avec sa puissante action anticurarique (WILSON et WRIGHT, 1936).

- L'efficacité de l'acétylcholine, injectée dans certaines conditions est le dernier argument des auteurs.

Le bloc neuro-musculaire qui est produit par le curare résulte de son action sur les plaques motrices qui deviennent insensibles à l'acétylcholine libérée par les terminaisons nerveuses motrices.

Durant le bloc neuro-musculaire causé par la toxine botulique, les plaques motrices restent sensibles à l'acétylcholine comme le montrent les expériences suivantes.

Tout d'abord, l'acétylcholine, même en grosses quantités, ne produit pas de contraction du diaphragme lorsqu'elle est ajoutée directement dans le milieu liquide où baigne une préparation.

Cependant, des injections intra-vasculaires proches peuvent être réalisées dans le diaphragme isolé du rat. Là, pour des raisons d'anatomie, l'injection rétrograde de grosses veines drainant la circulation diaphragmatique de retour donne les mêmes résultats : une rapide contraction suivie par une légère contracture se produit, alors qu'une injection de contrôle de sérum salé produit seulement un tout petit effet mécanique.

Quand la tension musculaire suivant la stimulation du nerf moteur est réduite d'environ 10 % par la toxine ou même quand la toxine a rendu la stimulation nerveuse motrice complètement inefficace, la réponse à 10 microgrammes d'acétylcholine n'est en rien altérée.

Ces expériences de BURGEN et de ses collaborateurs, en 1949, rejoignent les conclusions d'AMBACHE la même année.

Les injections d'acétylcholine dans la veine marginale de l'oreille ou dans le tronc carotidien homolatéral provoquent une contraction du muscle droit supérieur de l'oeil paralysé par la toxine. Il opère sous atropine, celle-ci dans le but d'éviter un accident fatal dû à l'action "muscarinique" de l'acétylcholine sur le coeur. (DUKE et ELDER auraient prouvé en 1930 que l'atropine n'interfère pas avec l'action "nicotinique" de l'acétylcholine sur les muscles oculaires extrinsèques). BURGEN, DICKENS et ZATMAN terminent par ces conclusions :

Le mécanisme par lequel la toxine produit le bloc est entièrement différent du bloc produit par le curare : le type normal de la réponse tétanique, les courbes de sommation normale et l'absence de réponse aux drogues anticurariques suggèrent que la préparation partiellement empoisonnée contient quelques unités motrices qui se comportent normalement et des unités motrices bloquées dans lesquelles la transmission n'est pas rétablie par des stimuli conditionnant ou d'autres moyens. Le lieu du bloc a été localisé. La plaque motrice est normalement sensible à l'acétylcholine mais la libération de l'acétylcholine à partir des terminaisons nerveuses est grandement diminuée, tandis que le curare rend les plaques motrices insen-

sibles à l'acétylcholine sans diminuer sa libération des terminaisons nerveuses motrices (DALE, FELDBERG, VOGT ; 1936).

PODESTA, FONSECA, BLASCOA, RONCORONI publièrent, en 1960, des cas cliniques sur lesquels nous reviendrons. Mentionnons cependant déjà en ce chapitre, leurs injections intra-artérielle d'acétylcholine chez un malade douze jours après le début de son affection. Une réponse motrice était obtenue avec des doses dix à cent fois inférieures à celles nécessaires chez l'homme normal ou, mieux, l'ancien malade guéri. C'était apporter une confirmation clinique aux expériences antérieures sur l'efficacité de l'acétylcholine injectée dans certaines conditions.

Démontrer que la plaque motrice est sensible à l'acétylcholine dans l'intoxication botulique distingue en effet cette dernière d'un empoisonnement dû au curare ; il faut cependant parfaire l'opposition en prouvant maintenant que la quantité d'acétylcholine libérée est diminuée dans le botulisme, ce qui ne se produit pas dans le cas du curare.

Ce sont toujours BURGEN et ses collaborateurs qui, utilisant des préparations ésérinées (afin de supprimer l'action cholinestérasique), montrèrent que la stimulation nerveuse de la préparation diaphragmatique paralysée par la toxine libérait une quantité très faible d'acétylcholine.

BROOKS, en 1954, démontra que la quantité d'acétylcholine libérée par le muscle d'une préparation intoxiquée tombait au niveau de celle libérée par le muscle au repos.

La myasthénie.

Maladie elle-même encore assez obscure, dans sa physiopathologie, la myasthénie va également attirer la comparaison avec le botulisme.

"Dans la myasthénie, l'anomalie musculaire correspondant à l'épuisement de la contraction à l'effort, a été interprétée dans le sens d'un bloc neuro-musculaire et comparée au bloc neuro-musculaire provoqué par le curare.

Selon les hypothèses, l'anomalie de la transmission neuro-musculaire localisée au niveau de la plaque motrice a été rapportée:

- soit à un excès de cholinestérase provoquant une hydrolyse accélérée de l'acétylcholine ;
- soit à un défaut de synthèse de l'acétylcholine au niveau de la jonction nerf moteur - plaque motrice ;
- soit à une modification de la sensibilité du muscle à l'acétylcholine par suite de mauvaise fixation du médiateur sur la membrane post-synaptique.

Parmi ces hypothèses, la dernière, appuyée sur des arguments expérimentaux et pharmacologiques, paraît être la plus probable. L'anomalie de la contraction musculaire, symptôme essentiel de la myasthénie, serait la conséquence d'un bloc neuro-musculaire par défaut de fixation du médiateur acétylcholine sur le muscle. Ce trouble dépendrait lui-même d'un "métabolite curarisant" qui, fixé sur les molécules protidiques de la membrane post-synaptique, empêcherait la fixation normale de l'actylcholine. Ainsi le bloc myasthénique serait à rapprocher des blocs pharmacologiques par "compétition de substrat" (RIMBAUD).

Le lieu du bloc à l'échelle même de cette plaque motrice est un des arguments en faveur de la comparaison. Pourtant, les notions à ce sujet, qu'il s'agisse de botulisme ou de myasthénie nous paraissent pour le moins contradictoires.

CASTAIGNE, CATHALA, LAPLANE, DRY, DEGOS écrivent par exemple, en 1965 : "Tout le monde s'accorde à penser aujourd'hui que les troubles engendrés par le botulisme sont dus aux effets de la toxine botulique sur la transmission des synapses excitatrices acétylcholiniques. Le bloc neuro-musculaire s'expliquerait par une défaillance du médiateur chimique comme ce serait le cas dans la myasthénie. Néanmoins, dans le bolutisme comme dans la myasthénie, le siège de la perturbation serait pré-synaptique, ce qui les distingue du bloc curarique (DESMEDT, 1962)".
(Remarquons, en passant, que la théorie de CASTAIGNE et de ses collaborateurs

concernant la myasthénie n'est déjà plus celle énoncée par RIMBAUD comme la plus sûre). De même, affirmer un siège pré-synaptique dans la myasthénie s'oppose à la conception d'un mécanisme compétitif au niveau de la membrane post-synaptique, comme l'énonce encore RIMBAUD et également PODESTA et ses collaborateurs.

En outre, BROOKS étudiant les potentiels de plaque et s'opposant en cela aux conceptions de STOVER et FINGERMAN mentionnait le point d'attaque pré-synaptique de la toxine botulique "aussi bien que du curare".

En résumé : dans la myasthénie, le bloc siège au niveau post-synaptique d'après RIMBAUD, alors qu'il serait pré-synaptique pour CASTAIGNE et ses collaborateurs. Dans l'intoxication curarique, ces derniers nient un siège pré-synaptique alors que BROOKS l'affirme.

En conclusion, le lieu du bloc dans la myasthénie comme dans le botulisme fait l'objet de recherches récentes sur lesquelles nous reviendrons en ce qui concerne le bolutisme. Les controverses en ce domaine pour ce qui est de la myasthénie font que nous ne pouvons, semble-t-il encore, prouver une analogie d'action par ce moyen.

La fatigue musculaire nous apporte plus de lumière, aussi bien par ses points communs que par ses points de divergence suivant qu'elle provienne d'une intoxication due au curare ou due au botulisme.

BRONFENBRENNER et WEISS, en 1921, remarquaient un effet favorable de l'anesthésie chez l'animal intoxiqué. Pour ces auteurs, l'anesthésie à l'éther retarderait la fixation de la toxine dans les tissus.

DICKSON, en 1926, donne une conclusion autre aux expériences de BRONFENBRENNER et WEISS : pour lui, l'anesthésie a permis au muscle de ne pas se "fatiguer", ce qui expliquerait l'amélioration ; citant des expériences de SHEVKY et celles de HALL, il rend la toxine botulique directement responsable du phénomène de fatigue. En effet, une section aussi haute que possible au niveau des nerfs vagues et pelviens chez l'animal, n'avait pas d'action directe sur la fonction de l'appareil squelettique neuro-

musculaire, malgré l'interruption de l'activité tonique des fibres préganglionnaires.

Au contraire, les expériences de SCHUBEL, EDMONDS et LONG, EDMONDS et KEIPER, SHEVKY, démontrèrent entre autres choses que l'effet de la toxine botulique moins sévère au niveau des terminaisons des nerfs squelettiques, en comparaison de son action sur le système parasympathique, serait dû à une susceptibilité accrue à la fatigue sans bloc dans la transmission des impulsions.

A ce sujet et à propos d'un de ses malades, TYLER, en 1963, écrivait : "Chez l'homme, le phénomène de fatigue a été antérieurement démontré. Dans le cas de PISANI et dans notre cas, une légère mais définitive tendance à la fatigue était apparente. Celle-ci régressait partiellement et très incomplètement sous edrophonium. Le fait que quelqu'amélioration puisse être montrée suggère quelque rôle de l'acétylcholine dans le mécanisme de cette intoxication.

La faiblesse musculaire de beaucoup de malades est connue pour être améliorée transitoirement avec l'édrophonium et la néostigmine (prostigmine). Cependant, des conclusions définitives ne peuvent être tirées. L'échec d'une bonne réponse fait qu'il est improbable que le même mécanisme intervenant dans la myasthénie puisse jouer ici".

Signalons que la fatigue musculaire n'a pas été systématiquement retrouvée chez l'homme malade, par exemple, si CASTAIGNE, CATHALA et leur équipe, à la suite de leurs expériences de tétanisation parlent d'un "bloc de fatigue", KOENIG, en 1967, dans un cas de botulisme B, ne retrouve pas de fatigue au cours de ses enregistrements électromyographiques.

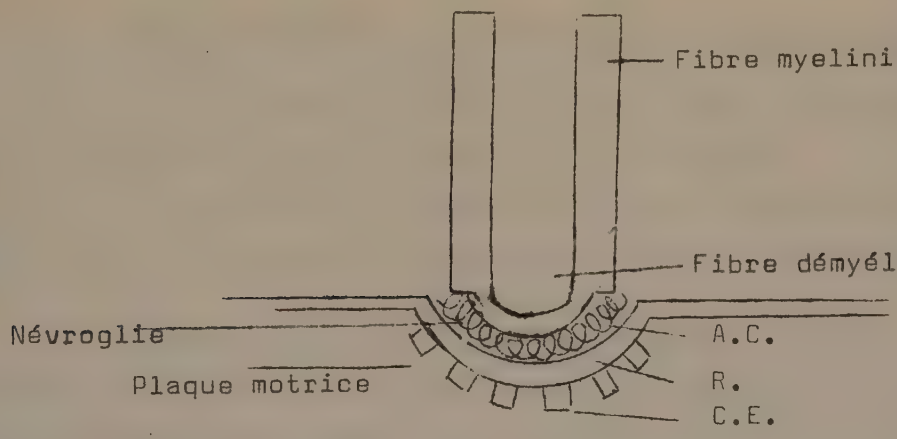
La courbe des allongements de latence en valeur absolue en fonction de la durée de tétanisation est aussi un argument de comparaison : "elle est chez notre malade tout à fait comparable à celles que nous trouvons chez les myasthéniques et significativement différente de celles recueillies chez des sujets normaux" (CASTAIGNE et coll.).

Cependant, quand on sait l'action spectaculaire de la prostigmine dans le cas de la myasthénie, au point qu'elle est un élément important de diagnostic, on ne peut que rejeter la comparaison avec le botulisme.

Dans la même optique, rappelons que PODESTA essaya sans succès d'améliorer un malade par du tensilon (anticholinestérasique d'action rapide), au contraire de ce qui se passe dans la myasthénie.

Nous empruntons à PODESTA, FONSECA, BLASCOA et RONCORONI, le schéma ci-contre qui fut publié en 1960 et qui nous servira de conclusion à ces tentatives de comparaison avec d'autres actions physiopathologiques.

SCHEMA DE PODESTA, FONSECA, BLASCOA, RONCORONI (1960)
SUR LE MODE D'ACTION BOTULIQUE A LA JONCTION NEURO-MUSCULAIRE
(Comparaison avec d'autres poisons de la plaque motrice)



Normal : A.C. + R. --------- A.C.R. + C.E. ---------- A.C. + R.

Curare : T.c. + A.C. + R. -- T.c.R. + A.C. bloqué par compétition

Botulisme : a.c. + R. --------- a.c.R.

Myasthénie : A.C. + R.+C.-------- C.R. + A.C. bloqué par compétition

Transmission neuro-musculaire

A.C. = Acétylcholine,
R = Substance réceptrice,
C = choline,
T.c. = Tubo-curarine,
C.E. = Cholinestérase.

Un autre fait paraît certain : là où il y a botulisme, le taux d'acétylcholine s'effondre.

C'est ce phénomène que nous allons étudier maintenant.

Toxine botulique et acétylcholine

La baisse importante d'acétylcholine peut avoir très schématiquement deux causes : chimique et mécanique.

- Par cause chimique, nous envisageons la possibilité pour la toxine botulique d'intervenir dans le métabolisme de l'acétylcholine ;
- Par cause mécanique, la possibilité pour la toxine d'empêcher la libération d'acétylcholine, puisque nous avons vu que la plaque motrice reste normalement sensible à l'acétylcholine.

Toxine botulique et métabolisme de l'acétylcholine

On peut imaginer que la toxine inhibe la synthèse de l'acétylcholine en empêchant l'acétylation de la choline.

Ou encore, que la toxine agit sur la cholinestérase de telle façon que la dégradation de l'acétylcholine soit accélérée.

A propos d'un effet inhibiteur de cette acétylation de la choline, TORDA et WOLFF, en 1947, l'ont affirmé et expliquaient ainsi le bloc neuro-musculaire. Mais à ces premiers résultats, BURGEN, DICKENS et ZATMAN apportèrent un démenti formel, expliquant les résultats de leurs prédecesseurs par des conditions techniques insuffisantes (filtrat non pur par exemple).

De même, ces derniers rejettent toute action sur la cholinestérase : la toxine botulique même à de très hautes concentrations n'a pas d'effet sur la cholinestérase vraie ou pseudo du sérum de cobaye ; en outre, la libération diminuée de l'acétylcholine due à une augmentation de l'activité de la cholinestérase et de là à une plus grande destruction peut être exclue puisque la libération d'acétylcholine est mesurée en

en présence d'ésérine, un inhibiteur de la cholinestérase. Enfin, le manque d'effet de la toxine sur la cholinestérase in vitro élimine définitivement une telle éventualité.

Ainsi, la toxine botulique ne modifie ni la synthèse ni la dégradation de l'acétylcholine.

Toxine botulique et libération d'acétylcholine

BURGEN et ses collaborateurs voient deux moyens pour la toxine d'empêcher cette libération :

La transmission des impulsions nerveuses à travers les fines fibres nerveuses non myelinisées à la "région de libération d'acétylcholine en apposition sur les plaques motrices" peut être bloquée.

Dans ce cas, aucune acétylcholine ne pourra être libérée par les jonctions neuro-musculaires affectées.

Ou alors, la libération d'acétylcholine peut être diminuée par un changement de perméabilité dans les terminaisons nerveuses.

Un changement de cette nature est cependant improbable si l'on se réfère à la loi du tout ou rien.

Si l'on admet l'hypothèse d'un bloquage dans la transmission des impulsions, l'effet des drogues anticholinestérasiques devra être similaire sur une préparation partiellement paralysée et sur une préparation indemne de toute intoxication botulique, c'est-à-dire, la production d'une brève contraction tétanique en réponse à une impulsion nerveuse isolée dans celles des fibres musculaires dont les jonctions neuro-motrices ne sont pas encore affectées par la toxine ; aux jonctions bloquées, l'anticholinestérase sera inefficace puisque l'acétylcholine n'étant pas libérée du tout, il n'est point question de la préserver de l'inhibition de la cholinestérase.

Or, nous avons vu que l'action d'anticholinestérasiques puissants tels que le T.E.P.P. produit simplement "une petite et temporaire augmenta-

tion de la tension" dans la préparation diaphragmatique intoxiquée.

Il n'empêche que BURGEN et ses collaborateurs concluent : "Tandis qu'il n'est pas encore possible de localiser avec certitude le lieu d'action de la toxine botulique, on pourrait envisager une interaction de la toxine avec les fines fibres nerveuses non myélinisées entrant dans la région de la plaque motrice, causant ainsi un bloc dans la transmission de l'impulsion nerveuse".

BROOKS, en 1954, montra que dans une préparation nerf-muscle, la stimulation par des impulsions de courant électrique à l'intérieur du milieu liquide où baigne cette préparation libérait une quantité d'acétylcholine égale à celle libérée par stimulation indirecte avant la paralysie par la toxine botulique.

Une telle expérience va donc dans le sens des conclusions de BURGEN et de son équipe : un bloquage dans la transmission de l'impulsion avant qu'elle n'arrive au point de libération d'acétylcholine.

Une autre méthode de démonstration de ce bloquage dans la jonction neuro-musculaire est apportée par l'étude des enregistrements électro-myographiques de la plaque motrice. Cette étude va opposer deux théories :

- une dépression de l'activité de la plaque motrice,
- un bloquage dans la transmission de l'impulsion avant cette plaque motrice.

La dépression de l'activité de la plaque motrice a été affirmée par STOVER et FINGERMAN, en 1953 :
Lors du phénomène de sommation de stimuli subliminaires, ils enregistraient après le premier stimulus "infructueux" un petit potentiel de plaque insuffisant toutefois pour déclencher le spike musculaire. (Ils expliquaient alors la sommation en termes d'acétylcholine qui, s'ajoutant à celle libérée par le deuxième stimulus atteindrait le seuil nécessaire pour déclencher la contraction). Au cours de six expériences, ils enregistrèrent donc des potentiels de plaque motrice suivant le premier stimulus inefficace.

Pour eux, l'action paralysante de la toxine botulique est due primitivement à une dépression du mécanisme de la plaque motrice et non à un bloquage dans la transmission dans les fibres nerveuses terminales. Il y aurait aussi inhibition du mécanisme par lequel l'acétylcholine est libérée.

BROOKS, en 1954, ne retrouve pas ces potentiels de plaque motrice : la transmission des impulsions nerveuses serait arrêtée à la périphérie des troncs nerveux mais avant les plaques motrices.

Il affirme à propos de la facilitation observée avec des doubles volées : Si le succès de la seconde volée était dû à la sommation à la partie post-synaptique de la jonction neuro-musculaire, alors la première volée infructueuse produirait un potentiel de plaque à partir duquel le potentiel d'action musculaire dû à la deuxième volée s'élèverait. Les enregistrements prouvent que ce n'est pas le cas, la deuxième comme la première réponse est un potentiel rapidement diphasique même quand son amplitude a décru de 1/5 des amplitudes de potentiels de plaque motrice enregistrés en présence de curare ou de décaméthonium.

Parfois des potentiels monophasiques étaient vus en réponse à des volées nerveuses isolées. Dans tous les cas, ils étaient de plus courte durée que les potentiels de plaque motrice et ne disparaissaient pas quand les électrodes enregistrantes étaient déplacées de 1 à 2 mm de part et d'autre de la zone des plaques motrices ; plus vraisemblablement, ils provenaient de fibres distantes des zones d'enregistrement une fois que les fibres immédiatement sous les électrodes avaient été paralysées.

Par ailleurs, THESLOFF et JOSEFSON et THESLOFF (cités par TYLER), à l'aide de micro-électrodes, sur des micro-préparations, montraient une diminution progressive des potentiels spontanés des micro-plaques motrices après l'exposition à la toxine botulique.

Le siège pré-synaptique de l'action de la toxine sur la libération d'acétylcholine nous paraît ainsi plus que vraisemblable.

Cela admis, pouvons-nous encore être plus précis ?

Hypothèses sur le point d'attaque précis, pré-synaptique, de la toxine (d'après BROOKS).

Les possibilités se résument en trois théories :

- une théorie s'appuyant sur une discontinuité géométrique au niveau de la jonction ;
- une possibilité de point d'attaque aux noeuds de Ranvier ;
- une hyperpolarisation des membranes cellulaires.

La première théorie était une idée de DUN (1951) qui évoquerait une diminution du seuil de sécurité dans la transmission de l'impulsion nerveuse au fur et à mesure que celle-ci se propage et se divise. La transmission serait menacée là où la division des fibres nerveuses se multiplie. Pour KUFFLER (1948, 1949), le point vulnérable serait le point de discontinuité géométrique entre le filament nerveux terminal et l'arborisation terminale constituant la partie pré-synaptique de la jonction neuro-musculaire. KUFFLER montrait que dans le nerf de grenouille, la vitesse du courant est grandement réduite à ce niveau.

Ainsi, l'action périphérique de la toxine et le temps de latence augmenté enregistré dans les potentiels musculaires sont expliqués sur cette base. L'affinité cholingergique reste pourtant inexpliquée.

Les noeuds de Ranvier ont été invoqués depuis les travaux de TASAKI (1939), décrivant des phénomènes de facilitation durant des blocs produits aux noeuds individuels de Ranvier par l'électrotonus, l'uréthane ou la cocaïne. Ces noeuds de Ranvier apparaissaient comme de véritables cibles de certains produits bloquants (BLAIR et ERLANGER, 1936 ; TASAKI, 1939).

Toutefois, les noeuds de Ranvier dans les filaments nerveux moteurs ne possèdent aucune spécialisation qui en ferait les cibles exclusives de l'action de la toxine botulique.

Enfin, à partir des phénomènes de potentialisation post-tétaniques dans les filaments nerveux bloqués par la toxine rapportés par BURNS et PATTON, en 1951, BROOKS imaginait que puisque des potentiels d'action frappant répétitivement sur le bloc produit par la toxine restituent la conduction, il est vraisemblable que la toxine botulique inactive les filaments nerveux par hyperpolarisation de leurs membranes cellulaires, les rendant imperméables aux ions. Les effets de trains de volées arrivant au bloc seraient analogues à l'action d'une cathode persistante.

La toxine agissant au niveau de la jonction neuro-motrice est un point acquis par les recherches physiologiques, l'histologie ajoute-t-elle quelque chose à cette démonstration ?

Histologie de la jonction neuro-motrice

TYLER, en 1963, rappelle que GUYTON et MAC DONALD montrèrent quelques changements histologiques dans les plaques motrices de cobayes ayant un botulisme expérimental. Cependant, KATZ montrait une ultra-structure parfaitement normale, des terminaisons nerveuses incluant des synapses dans d'autres préparations d'animaux intoxiqués. TYLER lui-même ne retrouve aucune anomalie à l'histologie et rappelle à cette occasion que DENZ dans une revue antérieure sur l'effet d'agents toxiques sur la jonction myo-neurale échoua dans sa recherche de modifications des terminaisons nerveuses ou des plaques motrices : il utilisait le para-nitro-phényl-di-éthyl-thio-phosphate qui inactive la cholinestérase vraie ou pseudo . COERS et WOOLF constatèrent pourtant quelqu'anomalie dans la myasthénie mais n'étudièrent pas le cas du botulisme ou d'autres agents toxiques.

La conclusion de TYLER est qu'on ne peut exclure une modification histologique, celle-ci existe peut-être quand même, mais on n'aurait pas encore trouvé les méthodes de coloration adéquates pour les mettre en évidence.

En 1966, FEX, s'appuyant sur les travaux de THESLEFF en 1960, de ZACKS, METZGER, SMITH et BLUMBERG en 1962, écrivait à son tour : "... La toxine exerce son action sans causer de changement détectable dans l'ultra-structure des terminaisons nerveuses ou de la membrane musculaire post-synaptique".

Aucune modification histologique à la jonction ne peut donc être affirmée pour l'instant.

En conclusion

Nous pouvons affirmer actuellement qu'à la jonction neuro-musculaire le bloc produit par la toxine botulique est pré-synaptique ; que cette toxine non seulement n'inhibe pas la synthèse de l'acétylcholine ni n'en accélère la dégradation, mais encore qu'elle n'empêche nullement la libération de l'acétylcholine à partir des terminaisons nerveuses motrices lorsque celles-ci sont excitées directement. La diminution du taux d'acétylcholine libérée à sa valeur de repos s'explique autrement : il est très probable que la toxine agisse sur l'impulsion nerveuse d'une manière précise : elle n'empêche pas sa transmission dans le tronc nerveux (car l'excitabilité du nerf et sa vitesse de conduction restent intactes), mais elle empêche par contre cette impulsion de parvenir jusqu'aux fines fibres nerveuses non myélinisées, là où elle déclencherait la libération du médiateur chimique. Le point d'attaque précis est peut-être le lieu de discontinuité géométrique entre les filaments nerveux terminaux et l'arborisation terminale (hypothèse de DUN et KUFFLER), ou alors un phénomène d'hyperpolarisation des membranes cellulaires peut être considéré . La théorie des noeuds de Ranvier comme cibles de la toxine est à rejeter.

Il est enfin remarquable qu'aucune théorie n'explique de façon convaincante l'affinité cholinergique du botulisme.

ACTION PERIPHERIQUE DE LA TOXINE AUTRE QU'A LA JONCTION NEURO - MUSCULAIRE

Tout, cependant, n'est pas dit concernant l'action périphérique de la toxine, l'état de dénervation physiologique dans lequel se trouve le muscle d'un animal intoxiqué a permis à FEX, en 1966, de réaliser l'implantation de nerfs étrangers dans des muscles paralysée. Les résultats des expériences prouvent que les muscles ainsi paralysés par la toxine botulique, tout comme les muscles dénervés, acceptent une innervation étrangère. Alors que la présence de plaques motrices "normales" dans un muscle innervé empêche celui-ci d'accepter une innervation accessoire (ELSBERG, 1917 ; AITKEN, 1965 ; HOFFMAN, 1951).

Les nouvelles jonctions créées par ces nerfs implantés restent fonctionnelles quand bien même l'action de la toxine sur les plaques motrices initiales a cessé de se produire. Ainsi, après la guérison, les fibres musculaires sont entretenues dans leur activité par deux synapses fonctionnant toutes les deux.

De même, qu'une sensibilité généralisée de toute la membrane musculaire à l'acétylcholine intervient après dénervation (GINETSINSKII et SHAMARINA, 1942), ou après lésion mécanique du muscle (KATZ et MILEDI, 1964), celle-ci a été également constatée après action de la toxine botulique (THESLEFF, 1960 ; JOSEFSSON et THESLEFF, 1961). Ces résultats rejoignent encore ceux de DIAMONDS et MILEDI qui, en 1962, auraient démontré qu'au cours du développement, une sensibilité analogue existait avant que la fibre musculaire ne reçoive ses terminaisons nerveuses.

Ainsi, se trouve mis en lumière, un fait d'importance.

Une action directe de la toxine botulique sur le muscle. - L'augmentation de l'aire sensible à l'acétylcholine est à souligner.

Les potentiels de fibrillation musculaire enregistrés dans le muscle proviendraient par ailleurs de la privation d'acétylcholine (selon

THESLEFF rapporté par TYLER).

Autre fait notable à signaler : l'atrophie musculaire constatée par FEX au cours de ses expériences : la possibilité que la toxine même à doses sub-paralytiques affecte le métabolisme du muscle est à considérer.

Comme le laisse entendre FEX, cela revient à ce qui se passe dans les fibres musculaires après dénervation malgré l'apparente intégrité de la jonction neuro-musculaire. Il rappelle à ce sujet les travaux de JIRMANOVA, THESLEFF et ZELENA en 1964 ; de DRACHMAN aussi en 1964.

Une légère action sur le muscle même est admise actuellement.

CASTAIGNE, CATHALA et leurs collaborateurs parlaient de "discrètes anomalies de l'électromyogramme" (potentiels polyphasiques) "suggérant l'existence d'un processus myogène qui semble très durable".

TYLER citait ERZINA, qui suggère, une action indépendante de la toxine sur le muscle cardiaque et MATVEEV qui note que la toxine peut affecter les tissus non neuraux.

Une action directe de la toxine botulique sur le nerf. - a été également envisagée :

TYLER, chez l'homme malade, avait constaté une légère réduction de la vitesse de conduction nerveuse alors que CASTAIGNE et son équipe remarquaient de discrètes anomalies des potentiels de nerfs mais pas de ralentissement de la conduction. Quant à KOENIG, en 1967, il ne constata aucune modification chez ses malades ni dans les enregistrements électro-myographiques ni dans la vitesse de conduction nerveuse .

Une action au niveau du nerf même de la toxine est possible donc mais elle doit être infime.

L'action périphérique de la toxine botulique apparaît donc comme complexe, frappant essentiellement la jonction neuro-motrice mais agissant aussi à un bien moindre degré sur le nerf et sur le muscle eux-mêmes.

Les progrès des enregistrements électromyographiques sur des malades, la découverte des "H Réflexes" de MAGLADERY et MAC DOUGAL vont cependant remettre en question une action centrale quelque peu laissée de côté ces derniers temps.

ACTION CENTRALE DE LA TOXINE BOTULIQUE

Des expériences de BRONFENBRENNER et WEISS, en 1921 (effet de l'anesthésie), BISHOP & BRONFENBRENNER, en 1936, tiraient aussi la conclusion d'une action centrale. Ils émirent la notion d'un seuil dans l'action de la toxine.

Avec de fortes doses de toxine le Système nerveux central et le rythme cardiaque sont directement touchés.

Avec de faibles doses, seule la jonction neuro-musculaire est affectée.

Etudiant la respiration chez un lapin intoxiqué expérimentalement, ils démontrent que le centre respiratoire est touché mais secondairement à une atteinte de l'appareil respiratoire périphérique si la dose administrée est faible.

Avec de fortes doses cependant, le centre est touché privimitivement. Dans ce dernier cas, le degré d'asphyxie dans lequel se trouve l'animal avant l'arrêt respiratoire étant nettement moindre que celui nécessaire chez l'animal normal pour provoquer un arrêt définitif de la respiration.

De plus, avec de fortes doses de toxine, cet arrêt respiratoire peut survenir en dépit d'une ventilation adéquate normalement assurée par un respirateur.

De même de fortes doses de toxine agissent directement sur la fonction cardiaque alors que de faibles doses ne provoquent un arrêt du coeur qu'à la suite de l'asphyxie.

Un argument d'électromyographie en faveur d'une action centrale est l'enregistrement par TYLER chez des malades atteints de botulisme des "H réflexes" décrits par MAGLADERY et MAC DOUGAL. Ces réflexes particuliers représentent la réponse dans les enregistrements musculaires lorsque des fibres afférentes provenant du muscle sont excitées par des stimulations nerveuses infraliminaires. Cette réponse apparaîtrait un certain temps après la réponse effectrice motrice directe. L'impulsion afférente est présumée traverser la moelle spinale et ensemble, les connections mono- et polysynaptiques provoqueraient une décharge sur le neurone moteur inférieur qui est enregistrée à la périphérie comme une "H réponse". De telles réponses ne seraient vues de façon prédominante que chez des patients qui ont des lésions de la moelle, du tronc cérébral ou du cerveau. Une quelconque libération d'influence inhibitrice (au niveau des cellules de Renshaw par exemple) serait nécessaire.

De telles réponses auraient été vues dans le tétanos (rappelons que les deux toxines sont des toxines clostridiennes).

D'autre part, le spasme tonique de la main décrit dans le cas de PEDERSEN et certaines irrégularités respiratoires ou cardiaques ne peuvent en effet être expliquées correctement actuellement qu'en évoquant une action centrale.

ACTION COMPLEXE DE LA TOXINE BOTULIQUE

L'action de la toxine botulique nous paraît ainsi d'une grande complexité : le botulisme agit à la périphérie, surtout à la jonction neuro-motrice mais aussi sur le muscle et sur le nerf à un moindre degré, il

agit sur le système nerveux central également, et lèverait des influences inhibitrices ressemblant en cela au tétanos.

GROMAKOVSKAJA, en 1957, évoque en plus quant à lui,

Une participation des mécanismes nerveux réflexes, dans la pathogenèse de l'intoxication causée par l'introduction de la toxine botulique dans le sinus carotidien. PREVOT nous résume ces recherches et les conclusions tirées :

"1) La zone réceptrice du sinus carotidien est extrêmement sensible à la toxine botulique ; il s'ensuit que des doses minimes de toxine dans le sinus provoquent la mort des animaux.

2) Après l'introduction de la toxine dans le sinus carotidien, on ne peut affirmer que celle-ci ne passe pas dans les vaisseaux capillaires. L'action qui résulte du séjour de la toxine dans le sinus est due non seulement à l'excitation directe de celui-ci mais également à l'excitation prolongée des formations nerveuses voisines, en raison de la diffusion de la toxine dans la région du sinus.

3) Les lésions hémorragiques des poumons, un des syndromes les plus graves de l'intoxication botulique, se produisent après l'introduction de la toxine dans l'organisme, quel qu'en soit le mode et entre autres, par l'introduction dans le sinus. On peut supposer que la pathogénie des lésions pulmonaires dans le botulisme est liée à l'action de la toxine botulique sur la zone vasculaire réflexogène du sinus carotidien. La toxine botulinique qui appartient au groupe des poisons vaso-dystrophiques, en provoquant des lésions des zones vaso-motrices réflexogènes, perturbe, par cela même, la régulation neuro-réflexe du tonus vasculaire, en particulier dans le petit circuit sanguin provoquant des phénomènes oedémateux dans les poumons".

CINQUIEME PARTIE

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE DU BOTULISME

ANAMNESE

L'anamnèse est, en effet, comme dans toute maladie, le premier pas avant l'examen physique. Elle est, dans le cas de cette intoxication, particulièrement importante à préciser pour le diagnostic mais aussi bien pour le pronostic, et pour une éventuelle prévention d'autres personnes.

Parmi nos observations, l'histoire d'une ingestion suspecte a été systématiquement relevée, il s'est agi de conserves de viandres, de saucisses, de jambon fumé, de saumure de navets. Il est bien difficile de faire une énumération de toutes les causes possibles de botulisme : elle serait bien longue ! DOLMAN, d'après des recherches épidémiologiques au Canada citait parmi les conserves incriminées, du hareng, des oeufs de saumon, des poissons divers, des betteraves, des tomates, des asperges, des épinards, du blé, du boeuf ... etc. NAKAMURA au Japon, signala l'Izushi, un condiment à base de poisson cru fermenté, comme cause fréquente de botulisme E. Pour rester sous nos climats, il suffit de dire que d'une manière générale, toute conserve avariée, déjà entamée, avalée froide ou insuffisamment réchauffée, dégageant une odeur suspecte ou laissant échapper un gaz à l'ouverture de la boîte, peut être responsable de botulisme. En France, charcuterie et jambon à l'os en particulier, sont en général les responsables de graves cas de maladie.

Outre la connaissance de l'aliment, des renseignements sur l'entourage sont précieux. Il y a eu souvent dans les cas que nous avons rapportés une famille ou des amis ayant mangé la même chose que le sujet

atteint. Il est aussi riche d'enseignements d'étudier les personnes également atteintes à des degrés divers, que les personnes tout à fait indemnes. Pour le diagnostic, la notion d'une petite "épidémie familiale" est importante.

SIGNES CLINIQUES

Les signes cliniques proprement dits n'apparaîtront qu'au bout d'un certain délai.

L'incubation

Nous avons déjà vu celle-ci et tenté une explication physiopathologique. Cette incubation du point de vue maintenant purement clinique et pronostique a une grande valeur par sa durée, c'est pourquoi il importe de déterminer cette durée le mieux possible.

Une telle détermination n'est pas aussi aisée que pour d'autres afections. Schématiquement, on peut dire que l'incubation se termine dès que le premier signe apparaît. Le problème se complique ici du fait que le premier symptôme, en général des vomissements, serait plus dû à la pathologie associée (aliments avariés ou association microbienne) qu'à la toxémie proprement dite.

BOITOUZET dans sa thèse écrit à ce sujet :
"En général, ces signes gastro-intestinaux qui surviennent douze heures à vingt-quatre heures après l'ingestion de l'aliment toxique sont ceux d'une "gastro-entérite" (SENCKPIEHL) avec vomissements fugaces ou abondants ...".

Nous avons même vu, si l'on compare l'histoire des frères Antoine et Louis, que celui qui a eu un vomissement très précoce (Louis) a fait une maladie bien moins grave. Ainsi donc, la précocité de ce premier signe peut, au contraire, avoir un effet bienfaisant puisqu'il vide l'estomac le plus tôt possible des aliments toxiques.

TYLER, en 1963, a résumé les chiffres classiques pour cette durée d'incubation : trois heures au minimum, cent huit heures au plus après l'ingestion, les premiers signes se manifestent. Il est rarement fait mention d'un délai plus long : quatorze jours ; la moyenne oscillant entre six-huit et trente-six heures.

A signaler que IMMEL et TILLING donnent, eux, un temps d'incubation minima de trente minutes !.

Chez les malades étudiés, ici, l'incubation est dans ces normes sauf en ce qui concerne les soeurs El... et Ho... qui mirent une semaine à déclencher leur symptomatologie.

Rappelons également le cas de Gu... G., qui, lors de sa première atteinte en 1946, consomma de nouveau de sa conserve avariée, c'est pourquoi nous avons subdivisé en deux attaques en fait cette première intoxication. Une telle surconsommation est très fréquente dans le botulisme et peut encore gêner dans l'appréciation exacte d'un temps d'incubation.

L'extension

Une fois la maladie déclarée, l'incubation terminée, le tableau clinique met un certain laps de temps à se réaliser, c'est ce laps de temps que nous appellerons l'extension, il a également une valeur pronostique qui en est tout l'intérêt. Cette extension peut être pratiquement absente : après l'incubation, toute la symptomatologie apparaît d'un seul coup. Cela peut se voir aussi bien dans les formes bénignes où il n'y aura qu'un seul signe : une légère sécheresse de gorge, par exemple chez Gu... G. la première fois, en 1946, que dans les formes gravissimes. Ce fut vraisemblablement le cas de Ri... M. qui, quatre jours après l'ingestion, vue à l'hôpital, présentait une telle symptomatologie, un tableau si riche qu'il est légitime de supposer qu'elle avait très vite présenté les principaux signes après l'ingestion. Antoine, lui, présenta le même jour un tableau suffisamment complet pour permettre à un médecin averti de faire le diagnostic.

Gu... G., en 1946, commença par une sécheresse de gorge et des vomissements, lors de sa "rechute" en 1952, il ressent après une incubation de deux jours, un météorisme abdominal avec douleur diffuse péri-ombilicale, puis des vomissements, puis une sécheresse de la bouche et le tableau met une fois l'incubation terminée quatre à cinq jours à se compléter.

El... S., après une longue incubation (huit jours), commence sa maladie également par des troubles bucco-pharyngés et l'extension se fait en vingt-quatre heures. Il en est de même pour sa soeur.

Un fait est certain : cette extension apparaît fluctuante tant dans ses premiers signes cliniques que dans sa durée : quelques heures à quelques jours. Une extension brève est plutôt défavorable pour le pronostic mais ce n'est pas le meilleur critère tant les exceptions sont fréquentes.

La période d'état

Nous diviserons par simple souci de clarté et un peu artificiellement, cette période en une atteinte oculaire,
une atteinte bucco-pharyngée,
une paralysie oesophago-gastro-intestinale,
une paralysie des membres,
des troubles que nous qualifierons de "divers".

L'atteinte oculaire. - Elle est capitale pour le diagnostic de botulisme. Nous avons mis sous forme de tableau les symptômes rencontrés chez les malades que nous avons étudiés, nous constatons que seul Gu... G., en 1946, après sa première ingestion n'a pas présenté, mais seulement après cette première ingestion de signes oculaires. D'une façon générale ces signes oculaires apparaissent comme prédominants et ce sont eux qui frappent. Souvent dans nos cas, le diagnostic a été affaire d'ophtalmologues.

Il va de soi par conséquent qu'une telle atteinte ait été particulièrement étudiée dans le botulisme.

En 1943, ALAJOUANINE, THUREL, DURUPT estimaient déjà, comme affaire classée, une telle étude : "en ce qui concerne les manifestations oculaires nous n'avons rien à ajouter aux données classiques : ophtalmoplégie bilatérale et complète, la mydriase paralytique et surtout la paralysie de l'accommodation l'emportent par leur précocité et leur durée sur la paralysie des globes oculaires".

En 1955, toutefois, MM. THIEBAUT, METZGER, ISRAEL se penchaient à leur tour sur cet aspect clinique à partir d'un cas. Leurs conclusions étaient les suivantes :

"Dans les formes légères, ambulatoires, les troubles de la vue liés à la paralysie de l'accommodation résument la symptomatologie ophtalmique. Il s'y associe de la sécheresse de la bouche avec difficultés pour avaler et de la constipation dans les formes plus graves, à la paralysie ciliaire responsable de la perte de l'accommodation, qui gêne la vision proche, s'ajoute souvent la paralysie irienne, réalisant l'ophtalmoplégie interne. La paralysie du sphincter de l'iris se manifeste par une mydriase paralytique, c'est-à-dire que le réflexe photomoteur est aboli, ainsi que la réaction pupillaire aux efforts de convergence. Les paralysies oculo-motrices extrinsèques sont fréquentes et peuvent aller jusqu'à l'ophtalmoplégie externe totale bilatérale. Mais souvent tout en étant bilatérales, habituellement du moins, les paralysies sont partielles, incomplètes et asymétriques, comme c'était le cas chez nos malades, se manifestant par du ptosis, de la diplopie avec ou sans strabisme, de la paralysie de la convergence, le nystagmus peut être observé. Les signes associés permettent de rapporter ces troubles à leur véritable cause, le botulisme ...".

Nous trouvons quelques précisions supplémentaires dans la thèse de BOITOUZET : C'est l'atteinte des fibres parasympathiques de la III° paire qui produit la paralysie du muscle irien avec mydriase.

L'atteinte des fibres motrices de cette III° paire entraînant le strabisme externe et en hauteur avec ptosis par atteinte des muscles de Muller.

L'atteinte de la IV° et de la VI° paire, moins fréquente, mène à l'ophtalmoplégie complète.

Liées au tarissement de la sécrétion lacrymale, des conjonctivites, des dacryocistites se voient souvent.

Il est classique de mentionner la description du fond d'oeil par DE SAINT MARTIN : atteinte neuro-rétinienne avec rougeur intense de la papille et de la rétine entraînant une amblyopie avec rétrécissement important du champ visuel mais le fond d'oeil est habituellement normal chez le sujet souffrant de botulisme. BOITOUZET rappelle que pour PHILIBERT et BIDAULT, de telles images du fond d'oeil seraient en fait produites par l'intoxication à l'alcool méthylique.

Il rapporte également le cas de cécité transitoire double avec décoloration des deux disques optiques que décrit CHARAMIS qui croyait à une atteinte du nerf optique dans sa portion juxta-bulbaire.

L'atteinte bucco-pharyngée

Dans notre série il n'est pas un seul cas qui ne présente des troubles bucco-pharyngés.

ALAJOUANINE, THUREL, DURUPT notaient en 1943 : "les troubles bucco-pharyngés, sécheresse de la bouche et dysphagie sont au premier plan comme il est de règle et mieux que tout autre caractérisent le botulisme".

La dysphagie peut être d'une grande intensité aussi bien pour les liquides que pour les solides. La sécheresse de la bouche s'accompagne d'une sensation de constriction pharyngée et rend compte en partie d'un tel trouble. Un tel état entraîne souvent chez le patient une anorexie qui n'atteint qu'exceptionnellement le degré d'hydrophobie de la rage ou du tétanos. (Forme de CHIRAY et DEBRAY).

Le tarissement des sécrétions salivaires responsable de cette pénible sécheresse de la bouche est aussi la cause d'ulcérations superficielles, parfois recouvertes de pseudo-membranes et évoquant la dyphtérie. Ces ulcérations se verraient de préférence au niveau des molaires ; la

langue paraît blanche, sèche, rôtie "comme un bouchon", pour reprendre l'expression employée par le malade de DELBECQUE et ses collaborateurs. Une soif intense, paradoxalement associée au refus de boire, une toux "croupale", une dysphonie sont des signes d'association fréquents.

BOITOUZET parle d'un voile qui peut être paralysé montrant une luette atone, déviant peu à la phonation. RAMBERT et ZOLA mentionnaient, en 1946, une "parésie diffuse du pharynx avec, habituellement, persistance des réflexes vélo-palatins et pharyngés. La paralysie complète du voile ne s'observant que dans 20 % des cas mortels". La dysphagie serait, en fait, la conséquence d'un autre trouble que ceux, que nous venons d'énumérer : la paralysie oesophagienne par atteinte de la X° paire.

La paralysie oesophago-gastro-intestinale. - La paralysie oesophagienne aurait été mise en évidence pour la première fois, en 1922, par WORMS et GAND. EDMONDS et LONG, en 1923, niaient encore la responsabilité oesophagienne de la dysphagie et impliquaient uniquement les nerfs des muscles pharyngés. Depuis cette conception a été largement dépassée et, en 1943, ALAJOUANINE et ses collaborateurs prenaient tout à fait le contre pied de ce qui était affirmé en 1923 : "c'est l'oesophage qui est responsable de la dysphagie, ainsi que nous avons pu le constater à la radioscopie : le pharynx n'est pas paralysé car, à chaque secousse de toux, à chaque nausée provoquée par la présence de la bouillie barytée, les parois se rapprochent et aboutissent au reflux d'une partie de celle-ci dans la bouche, rien ne passe dans l'oesophage ou seulement de petites quantités dont le cheminement est lent du fait de la pesanteur. Dans ces conditions, l'estomac échappe à notre exploration, mais nul doute qu'il ne soit paralysé, comme l'est l'intestin, ce dont témoigne une constipation absolue". MOLLARET et AUBRY, en 1944, rappelèrent ces travaux ainsi que la publication sur ce sujet de BOUCHET et DEBAIN, ils pensèrent que la paralysie oesophagienne serait due à l'absence du "temps oesophagien" de la déglutition. Mais leur démonstration nous paraît actuellement peu convaincante car elle suppose

une anesthésie de zones réflexogènes (partie antérieure du voile, base de la langue, face postérieure du pharynx) qui n'existe pas dans le botulisme.

Un des malades de notre étude : Gu... G. a présenté une paralysie oesophagienne qui a été particulièrement examinée par MM. SCHWARZ, CHAMPY et MULLER, nous en avons résumé l'essentiel dans l'observation rapportée.

Si l'on quitte l'oesophage pour aborder l'intestin, nous constatons sur les neuf cas de botulisme que nous avons étudiés, huit constipations et une seule diarrhée (Antoine). La diarrhée a été citée dans d'autres observations au lieu de la constipation classique. Souvent, quand elle est présente, elle intervient précocément, mais excepté TYLER qui écrit assez catégoriquement que la diarrhée est aussi fréquente que la constipation dans le bolutisme, la rareté de ce symptôme est soulignée et sert même à différencier cette toxémie d'une toxi-infection. Nous pensons qu'il faut l'interpréter comme un signe de toxi-infection associée.

Paralysie des membres. - ALAJOUANINE et ses collaborateurs ont également signalé une malade où la dite paralysie avait une importance inaccoutumée, "prédominant à la racine, laissant l'extrémité relativement indemne, avec réflexes rotuliens abolis tandis que les achiléens sont conservés. "Cette abolition des rotuliens a, en effet, été signalée depuis dans d'autres cas. Elle est absente dans notre liste mais il y a par contre une notion de fatigue qui a pris une grande importance pour nos cas graves : Ri..., Ant.... surtout.

Parésie vésicale. - Quand nous savons l'affinité de la toxine pour les parasympathiques pelviens aussi bien que pour les crâniens, un tel trouble n'étonne guère.

Il peut varier dans son intensité : simple lenteur dans l'émission des urines comme chez Gu... G., en 1952, ou rétention urinaire complète comme chez Ho... M.L. par exemple. ZOLA aurait rencontré une telle rétention dans 15 % de ses cas.

Les troubles divers. - Nous nommons ainsi des troubles qu'on ne peut, sans hésitation, rattacher au botulisme mais qui ont été signalés comme faisant partie du tableau clinique :

- des clochers thermiques (DITTMAR),
- de l'insomnie (le retour au sommeil est considéré comme de bon pronostic),
- un déficit génital momentané,
- voire même, des cas d'ictère ont été signalés (Cf. Thèse de BOITOUZET ou par exemple l'observation de BARNA et TIMAFFY).

ZOLA parle même d'une diminution du goût et de l'ouïe, mais nous ne pouvons retenir de tels signes, aucune preuve physiopathologique ne les appuyant.

DIAGNOSTIC CLINIQUE

On le voit, le diagnostic clinique de botulisme doit raisonnablement pouvoir être posé sur quelques-uns de ces signes : les plus fréquents, les plus constants.

Les troubles bucco-pharyngés avec la dysphagie et la sécheresse de la bouche sont à mettre au premier plan, précédant même de par leur valeur diagnostique, les très importants :

- signes oculaires dont l'association devient un argument très sérieux pour parler de botulisme : paralysie de l'accommodation et mydriase sont les signes les plus fréquents dans nos cas. Diplopie, ptosis ou ophtalmoplégie complète n'apparaissent pas toujours. L'absence de ces signes oculaires classiques ne doit pas faire renoncer au diagnostic. ALAJOUANINE, THUREL, DURUPT notaient par exemple : "Cette paralysie pure des membres à topographie pseudo-myopathique et cette rétention d'urines par paralysie vésicale, nous les avons rencontrées chez une autre malade qui présentait par ailleurs une sécheresse de la bouche, une dysphagie et une constipation absolue et malgré l'absence de manifestations oculaires, nous nous sommes

arrêtés au diagnostic de botulisme".

La constipation (rappelons qu'elle a été vue dans huit de nos neuf cas) est, en effet, un appoint considérable pour le clinicien.

De tels signes font immédiatement rechercher une étiologie alimentaire, la conserve toxique ...

COMPLICATIONS

Nous avons de façon artificielle amputé le tableau clinique d'autres signes, tout aussi importants, pouvant survenir simultanément avec les autres, dans un simple essai de clarté car il s'agit toujours en fait de complications.

Ici encore, et dans le même souci, nous subdiviserons ces complications en trois catégories, même si elles s'intriquent en fait :
Les complications infectieuses,
respiratoires,
cardio-vasculaires.

Complications infectieuses. - Il est évident que la sphère bucco-pharyngée est une source permanente d'infections dans le botulisme. Toutes les conditions se trouvent réunies pour cela. Des abcès rétro-pharyngiens, par exemple, peuvent avoir de lourdes conséquences. La parotidite se voit aussi, telle chez notre cas Ant... Elle est en général bénigne apparaissant habituellement entre le huitième et le dixième jour et se signalant par une élévation thermique mais des cas de parotidite aiguë mortelle ont été publiés.

Autre muqueuse sensible : la conjonctive qui s'infecte facilement.

Le poumon, particulièrement vulnérable dans le botulisme et ayant un "poids" pronostique de premier ordre peut aussi tout simplement s'infecter,

du fait de l'infection des voies aériennes supérieures et des troubles de la déglutition créant des fausses routes. Pneumonie et bronchopneumonie le menacent.

D'autres signes pulmonaires sont plus directement liés au déficit respiratoire.

Complications respiratoires. - Elles font, en effet, toute la gravité du botulisme, elles en grèvent le pronostic. Sont-elles fréquentes ? Sont-elles rares ? Il ne nous a pas été possible de réunir une statistique des complications respiratoires dans le botulisme mais seulement des avis dont, par exemple, celui de FREJAVILLE, GERVAIS, Mlle LE POITTEVIN, ROCHEFORT, FOURNIER, GAULTIER, qui, en 1965, écrivent à propos de leur malade : "l'asthénie intense, les paralysies cervicales ne se sont pas accompagnées de troubles de la ventilation justifiant une assistance respiratoire : ceci est le cas le plus fréquent au cours du botulisme". Si nous admettons le point de vue de la rareté des troubles respiratoires dans cette affection de façon générale, la statistique devient tout à fait différente si on se limite aux formes graves, voire mortelles : dans la thèse de ZOLA, les complications respiratoires dans les cas mortels atteignent un pourcentage de 85 %.

Le mécanisme de ces troubles respiratoires est complexe. Nous nous inspirerons pour partie du plan de BOITOUZET qui s'était particulièrement intéressé à cette question.

Un rappel physiologique de la respiration

même sommaire, sera utile à la compréhension.

On peut diviser l'appareil respiratoire en appareil d'exécution et en appareil de commande.

L'appareil d'exécution se subdivise lui-même en :

- appareil de l'inspiration
- appareil de l'expiration forcée.

Nous avons ainsi trois étages inspiratoires :

- inférieure ou diaphragmatique (innervé par les nerfs phréniques - C3, C4 C5).
- moyenne ou intercostale (innervation partant du D1 à D12).
- supérieure ou respiratoire accessoire : sterno-cléido-mastoïdien, Scalène, trapèze, petit et grand pectoral, grand dorsal, grand dentelé (innervation partant de la moelle cervicale et de la partie haute de la moelle dorsale).

Ces muscles n'agissent qu'en cas 'insuffisance des muscles des autres étages. Ils masquent par leur action compensatrice une atteinte des autres muscles respiratoires.

Pour l'expiration forcée (passive dans la respiration normale), les muscles antéro-latéraux de l'abdomen recevant leur innervation de neurones provenant de la partie inférieure de la moelle dorsale et de la partie supérieure de la moelle lombaire.

L'appareil de commande. - Les centres sont bulbaires et protubérantiels. Il est utile de rappeler que si ces centres possèdent un automatisme propre, ils sont influencés par divers facteurs :

- humoral (gazométrie et mesures biologiques justifient leur importance)
- réflexe (pneumogastrique, nerfs sensitifs des muscles lisses, sinus carotidien),
- de volonté.

Voyons donc maintenant :

Les causes de l'insuffisance respiratoire

On peut en distinguer quatre grands groupes :
- l'encombrement des voies aériennes supérieures,
- l'atteinte du poumon lui-même,
- la paralysie de l'appareil d'exécution,
- la paralysie de l'appareil de commande.

L'encombrement des voies aériennes supérieures. - est le corollaire direct des troubles bucco-pharyngés.

Remarquons pourtant la réflexion de FREJAVILLE et collaborateurs : "fait important, la disparition de cette sécrétion salivaire a permis de ne pas faire de trachéotomie". Cela laisse entendre que les troubles de la déglution entraînent moins le risque de stase salivaire dans le pharynx et le sinus pyriforme que dans une autre affection neuro-respiratoire.

L'atteinte pulmonaire. - ne peut qu'aggraver les choses, conséquence essentiellement du déficit respiratoire:

L'atelectasie : Elle est importante, du fait de sa fréquence et de sa gravité. BOFENKAMP et PRIEST disaient, en 1949, que souvent la seule découverte significative à l'autopsie des cas mortels était une grosse atélectasie.
Cette atelectasie est grave aussi du fait qu'elle peut passer inaperçue même à un examen clinique attentif. GOULON et ses collaborateurs conseillaient donc pour mettre en évidence un tel trouble respiratoire, une radiographie pulmonaire au lit du malade. Il est, en effet, dangereux de méconnaître un trouble de la ventilation même limité.

L'hémorragie intra-parenchymateuse : a été décrite par GROMASKAJA,comme atteinte extrêmement grave. Nous avons déjà évoqué son explication étiologique.

L'oedème pulmonaire est aussi rencontré dans le botulisme.

La paralysie de l'appareil d'exécution. - touche aussi bien les muscles inspiratoires qu'expiratoires.

Pour les muscles inspiratoires : le diaphragme surtout (dépression abdominale à l'inspiration), mais aussi les muscles intercostaux externes (pas de dilatation thoracique inspiratoire).

Pour les muscles expiratoires, les intercostaux internes et les muscles abdominaux dont l'atteinte ne peut s'apprécier que dans les mouvements d'expiration forcée.

BOITOUZET s'est étendu longuement sur la manière de reconnaître et de dépister ces troubles, sur leur importance, sur leur potentialisation par une simultanéité éventuelle.

Nous voudrions simplement rappeler ici que la toux "croupale" dont nous avons parlé qui secoue le malade, insuffisante pour dégager les voies respiratoires, doit cette inefficacité au déficit de ces muscles expiratoires. RAPIN et ses collaborateurs parlent ainsi à propos de diverses affections neuro-respiratoires auxquelles nous pouvons rattacher le botulisme.

BOFENKAMP décrivait comme un spectacle pathétique celui de ces malades étouffant et cyanosés qui, lors de paroxysmes de toux, essayaient sans succès de se dégager la gorge.

La plupart des auteurs qui se sont penchés sur cette question, ont admis dans cette déficience respiratoire une physiopathologie de la jonction neuro-motrice, telle que nous l'avons décrite, purement périphérique.

La paralysie des centres de commande. - Une telle paralysie, centrale, a cependant été constatée cliniquement. Cause ou conséquence des troubles respiratoires périphériques, entraînant dyspnée, cyanose, hypoxie, hypercapnie, c'est ce que nous verrons plus loin. Pour l'immédiat, ce qui nous préoccupe est simplement de répondre à la question suivante : quand peut-on parler d'atteinte centrale ?

Selon BOITOUZET, il y a atteinte centrale lorsque l'on constate

l'abolition du contrôle volontaire de la respiration. Mais ce signe ne serait plus valable quand les troubles de l'hématose sont tels que le sujet ne peut plus se mettre en apnée malgré l'intégrité des centres de commande.

Selon GOULON, DAMOISEAU, RAPIN, POCIDALO, l'anarchie respiratoire, une hypertension artérielle oscillante, une tachyarythmie évoquent une atteinte des centres de commande respiratoire et circulatoire dont l'atteinte est presque toujours couplée. Toujours selon ces auteurs, d'autres troubles imputables à l'atteinte du tronc cérébral lorsqu'ils sont associés appuient cette présomption : paralysie des nerfs crâniens, troubles de la conscience, troubles vaso-moteurs, météorisme abdominal, hématémèse. En fait, il ne faut pas oublier qu'une respiration anarchique peut être conditionnée par une stase salivaire et un encombrement trachéo-bronchique, il suffit alors de supprimer ce facteur pour que la respiration redevienne calme et régulière.

Ces troubles de la tension artérielle, ces modifications circulatoires, les retrouve-t-on dans le cas du botulisme ? Nous pouvons répondre par l'affirmative :

Complications cardio-vasculaires : Au simple examen clinique, selon JOLY, en 1944, on pourrait constater à l'auscultation cardiaque une bradycardie et des extrasystoles.

ZOLA, dans sa thèse en 1945, donnait pour les décès 15 % d'étiologie cardio-vasculaire. Pour BIEHLER, de tels troubles ne seraient que la conséquence de troubles respiratoires primitifs non mis en évidence.

En général, la tension artérielle resterait normale ou aurait alors tendance à chuter : PEDERSEN et CHRISTENSEN ont décrit un état de choc en 1952, bien d'autres tel KOENIG en 1964 ont signalé des hypotensions artérielles.

Si nous avons trouvé des troubles respiratoires chez nos malades, les plus graves, il n'a jamais été question de modification tensionnelle importante.

La grosse complication reste respiratoire, on a même expliqué l'hypotension ou le collapsus par ces troubles de la respiration. Au paroxysme, l'accident respiratoire entraîne la mort.

PARTICULARITE DE L'ACCIDENT RESPIRATOIRE

Chez RI... M., l'accident respiratoire - ou plus exactement dans ce cas précis : cardio-respiratoire - semble bien avoir eu un caractère d'imprévisibilité qui le rend d'autant plus tragique.
Ce n'est plus la même chose avec le malade Ant..., dont un contrôle spirographique pratiqué à l'admission objectivait déjà une importante diminution de la capacité vitale et dont les chiffres obtenus à la gazométrie artérielle indiquaient des signes de désaturation et une hypercapnie discrète.

Au cours de l'évolution l'installation d'une paralysie diaphragmatique faisait prévoir à plus ou moins brève échéance, le coma hypercapnique apparu ensuite. Cet arrêt respiratoire était donc prévisible ici au contraire et a pu effectivement être traité à temps.

GOULON et ses collaborateurs nous donnent un schéma clinique permettant un examen attentif de la respiration du malade :

Il faut apprécier le type et l'efficacité de la respiration :
- la respiration spontanée peut être :
  régulière ou irrégulière dans son rythme ou son amplitude,
  ralentie ou accélérée,
  graillonnante ou non,
  facile ou mettant en jeu les muscles respiratoires accessoires vrais (tirage sus-sternal, gonflement sus-hyoïdien) ou faux (peauciers de la face et du cou).
- le malade peut ou ne peut pas :
  modifier volontairement la fréquence et l'amplitude de sa respiration,
  maintenir l'apnée,

utiliser le courant d'air expiratoire pour parler, souffler, siffler, compter ; le courant d'air inspiratoire pour renifler.
tousser avec ou sans possibilité d'expectoration.

- on recherchera la ou les causes des troubles de la ventilation neuro-psychiques :
anxiété ou euphorie,
agitation,
confusion mentale,
cardio-vasculaires.
- cutanés :
cyanose des extrémités en cas d'anoxémie,
rougeur chaude des téguments si hypercapnie importante.

On peut s'aider également de la radiographie et de la radioscopie à la recherche d'une éventuelle atelectasie ou d'une amplitude du jeu diaphragmatique. Quant aux paralysies unilatérales du diaphragme, elles donnent moins de signes. Néanmoins, le côté atteint est immobile, l'hypochondre présente une dépression inspiratoire, il y a à l'auscultation une diminution du murmure vésiculaire à la base. A la radioscopie : l'hémidiaphragme paralysé s'élève et se produit le phénomène de Kienboech.

Outre cet examen clinique minutieux de la fonction respiratoire - complété par les examens biologiques tels ceux pratiqués chez Ri... M. ou Antoine - certains facteurs de gravité dans la symptomatologie du botulisme, signes de mauvaise augure auxquels nous consacrerons quelques lignes ultérieurement, font que l'on peut dans une certaine mesure rendre prévisible un accident qui, par la brusquerie qu'il peut prendre dans certains cas peut paraître imprévisible.

La gravité d'un tel accident ne saurait être mise en doute, il est certainement responsable de la majorité des décès.

Ce qui pousse à éviter ou surmonter un tel accident est, autant que sa gravité, son caractère réversible. A ce sujet, THIEBAUT, METZGER, ISRAEL écrivent :

"Le caractère réversible de ces paralysies explique les guérisons sans séquelles. Cela tient à ce fait que ces paralysies ne sont pas produites par des lésions dégénératives des nerfs : ces paralysies résultent du bloquage neuro-musculaire sous l'effet de la toxine botulique ...

... En fait, la guérison survient spontanément, à condition que le malade ne soit pas victime d'une paralysie respiratoire par fixation de la toxine sur les centres respiratoires bulbaires. En cas de paralysie bulbaire, il importe d'éviter l'asphyxie durant les quelques jours nécessaires à l'élimination de la toxine botulique".

FORMES CLINIQUES

Il existe différentes formes cliniques dans le botulisme et différents critères pour les classer. Le premier, celui que nous pouvons employer pour notre série est :

L'intensité des symptômes : Il est classique de citer parmi les formes foudroyantes, la forme hydro-phobique de CHIRAY-DEBRAY. Nous pouvons, quant à nous, juger très grave l'évolution de Ri... M. et, à un degré à peine moindre, celle d'Antoine. Les autres cas sont des formes moyennes, avec en général, une incubation de vingt-quatre à quarante-huit heures, voire une semaine, une extension de quelques jours, un maximum de la symptomatologie en cinq à sept jours puis une régression progressive des troubles. Il a fallu en moyenne un mois d'hospitalisation. Il existe encore ce que LEGROUX qualifia de "formes frustes ou ambulatoires" , avec atteinte isolée de l'accommodation ou sécheresse bucco-pharyngée passagère (Gu... G., en 1946, après sa première ingestion).

BOITOUZET a rappelé les lipothymies signalées par CHIRAY et DEBRAY comme seuls symptômes de botulisme que l'examen bactériologique du jambon a confirmés. Il a parlé aussi de la forme traînante, subaiguë mortelle au bout de douze mois après une guérison apparente au neuvième mois de JOLY, mais une telle forme nous paraît pour le moins sujette à caution.

L'étiologie : On peut aussi se servir de l'étiologie pour distinguer différentes formes cliniques.

L'étiologie peut viser aussi bien la porte d'entrée, que
la toxine et
l'aliment responsable.

- Suivant la porte d'entrée :

. La voie digestive.

C'est de loin la plus fréquente, c'est la seule forme d'intoxication ou "d'intoxination" pour employer le terme de FREJAVILLE et de ses collaborateurs, que nous ayons constatée dans toutes nos observations. Toute autre voie, en fait, reste exceptionnelle.

. La voie per-linguale.

Elle a été évoquée par DICKSON, en 1926, qui rappelle que plusieurs exemples furent notés, entre autres ceux décrits par GEIGER dans lesquels des personnes étaient empoisonnées par le simple fait de goûter de petites quantités de nourriture empoisonnée, sans les avoir avalées. On sait que la muqueuse sublinguale permet une rapide absorption et on peut admettre que des doses fatales puissent être absorbées par ce moyen.

. La voie par plaies.

CHURCH et GEIGER obtiennent au Laboratoire l'empoisonnement d'animaux par l'introduction de la toxine par des lacérations de gencives ou des territoires de peau abrasée.

DICKSON ne croit pas à une telle possibilité dans la nature : il n'y avait alors aucun rapport prouvé d'empoisonnement d'êtres humains sinon par ingestion.

Cette affirmation sera démentie environ vingt ans plus tard.
En août 1945, HALL montre la présence dans deux cas de blessures superficielles sans infection sérieuse de bacilles botuliques A et dans une fracture sévère compliquée avec gangrène gazeuse de bacilles botuliques B. La présence de ce bacille put être mise en évidence jusqu'au trente-quatrième jour de l'infection. Cependant, dans aucun de ces trois cas, les patients ne développèrent de symptômes cliniques de botulisme.
Il n'en est plus de même en 1951 avec le malade de HAMPTON, qui à la suite d'une plaie infectée de la jambe présenta sept jours après environ une incapacité à avaler et des difficultés respiratoires. Du clostridium botulinum A fut découvert dans la blessure. DAVIS, MATTMAN, WILEY publièrent un cas de fracture suivie de gangrène gazeuse puis de décès où du clostridium botulinum A put être mis en évidence et où des symptômes de botulisme apparurent : dysphagie, incapacité de parler, cyanose, faiblesse musculaire générale surtout en ce qui concerne la parésie des muscles oculaires. Quatorze jours après la lésion, l'aggravation fut brutale.
. La voie nasale.
PETTY nous a donné un résumé des recherches en ce sens. Une intoxication par aérosol ne peut se concevoir que dans une guerre bactériologique ou lors d'un accident de laboratoire. Il mentionna parmi ceux qui étudièrent l'action de la toxine par cette voie exceptionnelle LAMANNA et surtout des chercheurs soviétiques dont SERGEEVA qui administra la toxine en aérosols à des animaux pour en étudier ensuite la répartition dans les différents tissus et humeurs.
CARDELLA et ses collaborateurs concluaient d'après leurs travaux que les animaux étaient le plus susceptibles à la voie intra-péritonéale, le moins susceptibles à la voie orale, la voie respiratoire se plaçant entre ces deux extrêmes. FEVRE, au Canada, constata sur une aire expérimentale l'extrême toxicité d'un tel aérosol sur la vie animale. PETTY rappelle enfin que HOLZER signala un accident parmi les chercheurs. Ils présentèrent

des troubles naso-pharyngés, une gêne de la gorge, une faiblesse musculaire.

. La voie oculaire.

Exception parmi les exceptions, il est classique de rappeler la mort tragique de PIERRE MARIE qui reçut une goutte de toxine dans l'oeil.

- Suivant la toxine et l'aliment responsable

Rappelons que chez l'homme, trois types de toxine sont les plus fréquents : A, B, E. Les types A et E seraient les plus dangereux, le type B - le plus courant en France - le moins dangereux. Parmi nos observations, chaque fois qu'un type a pu être reconnu, il s'est toujours agi de type B. Nous avons pu vérifier avec les malades "Antoine" et Ri... que sa bénignité est toute relative, qu'aucun pronostic favorable ne peut être formulé avec ce type plus qu'avec un autre.

On a décrit un aspect clinique un peu particulier qui serait propre au type E. DOLMAN écrivait, en 1964, que dans un tel type, l'évolution de la maladie tend à être raccourcie de telle façon que la mort peut s'ensuivre dans les vingt à vingt-quatre heures après consommation de l'aliment suspect. Une issue fatale entre le deuxième et le septième jour serait plus caractéristique du botulisme de type A.
NAKAMURA précise : les signes de botulisme E sont dans l'ordre chronologique : nausées, vomissements, parésie de l'accommodation avec diplopie, ptosis, mydriase et perte des réflexes à la lumière, sécheresse de la bouche, dysphagie, dysphonie, distension de l'abdomen et constipation opiniâtre (rapporté par PREVOT).

L'aliment responsable peut faire soupçonner tel ou tel type de botulisme. Nous avons rencontré chez tous nos malades l'ingestion de charcuterie : jambon, saucisse ... Seul, Antoine et son frère ont présenté la particularité de s'empoisonner avec de la saumure de navets. La concentration en chlorure de sodium était probablement inférieure à la concentration qui aurait empêché la production de la toxine.

Le terrain. - L'âge est à considérer en premier lieu. Nous n'avons parlé que d'adultes, mais un enfant est-il susceptible de faire une forme plus grave du seul fait qu'il soit enfant ?

HILL O.W., en 1966, KREPLER, PININGER, WEINGARTENK, en 1963, parmi d'autres se sont intéressés à cette question. D'une façon générale, nous ne pouvons que souscrire à l'opinion classique que l'enfant est en général plus rapidement et plus gravement atteint que l'adulte, malgré une ingestion de toxine qui est en général moindre.

La grossesse. - Elle s'est vue dans des cas de botulisme. Le plus spectaculaire est certainement celui décrit par PODESTA et ses collaborateurs : une femme enceinte du huitième mois développe un botulisme grave nécessitant une trachéotomie et un branchage sur appareil de Bird du fait des complications respiratoires. Lors du déclenchement de l'accouchement, une césarienne doit être pratiquée, la femme étant épuisée par le travail. Cette intervention a lieu sans encombre. Il est utile de rapporter que les médecins craignant un botulisme néo-natal avaient prévu une réanimation respiratoire pour le nouveau-né qui s'est avérée parfaitement inutile, l'enfant naissant en excellente santé. Quant à la femme, elle fit encore des complications pulmonaires, mais finit par guérir sans séquelles.

SARIC et ses collaborateurs, en 1961, signalaient aussi un cas de botulisme chez une femme enceinte au troisième mois. Elle ne présentait aucun trouble de l'état général mais manifestait une grosse instabilité psychique, des crises de tachycardie avec palpitations. Son intoxication fut assez grave : paralysie vélo-palatine, troubles très importants de la vue, graves accidents sériques d'allure explosive faisant redouter un avortement marquèrent l'évolution ; mais une fois guérie, elle mena sa grossesse à terme sans encombre et accoucha d'un enfant normal. Signalons que JOSSO (cité par BOITOUZET) aurait parlé d'une sécrétion lactée tarie chez celle qui allaite en cas de botulisme.

Il n'a jamais été question parmi les malades dont nous avons décrit l'histoire d'une telle association, par contre, nous avons eu,

bien plus intéressant par les problèmes qu'il pose, le cas de Gu... G. qui récidive.

Antécédent exceptionnel de botulisme. - A propos de Gu... G., SCHWARZ, CHAMPY, MULLER écrivent : "Ce cas mérite une attention toute particulière du fait des problèmes immunologiques qu'il pose. D'une part, à deux reprises, des conserves toxiques furent consommées en famille : aux deux reprises, seul notre malade fut atteint. Existerait-il des degrés de sensibilité à la toxine botulique, variables d'un sujet à l'autre ? D'autre part, existe-t-il une immunisation dans le botulisme ? ..."

Il semble que ce ne soit pas le seul cas de récidive signalé dans le monde (DOLMAN, 1964).

De tels faits posent le problème de

L'immunité. - Existe-t-elle tout d'abord ? Peut-elle être inhérente à certaines personnes ? Peut-on l'acquérir ?

Nous avons signalé, en effet, dans nos rapports de malades, outre celui de Gu..., de nombreux exemples où seul au milieu de convives ayant mangé le même aliment toxique, celui qui s'est fait hospitaliser a été atteint. Le malchanceux est-il victime d'une susceptibilité, d'une vulnérabilité particulière ?

Quant aux autres, pourquoi sont-ils des rescapés ? De ces cas heureux, la littérature sur la question foisonne.

DOLMAN donnait, à propos d'une intoxication générale par l' "izushi", les chiffres suivants: quatre-cent-cinquante-et-une personnes probablement intoxiquées par vingt-huit foyers. Parmi elles, seules deux-cent-vingt développent des signes cliniques. Il y a donc cinquante pour cent de morbidité.

KOENIG avec des cas de type B cette fois donnait également un tel pourcentage. Autrement dit: une moitié des consommateurs est indemne.

L'explication la plus courante de ces faits est la répartition inégale de la toxine qui fait que certains mangent la partie toxique et d'autres les parties saines. Certains aliments favoriseraient cette pseudo-immunité (pseudo, puisqu'il n'y aurait aucune particule toxique ingérée par les sujets indemnes) ; ces aliments se distinguent d'autres ou la toxine est plus uniformément répartie. Par exemple, la toxine est uniformément répartie dans le liquide de bouteilles ou dans les boîtes de conserves de légumes alors que des nourritures semi-solides exposées à l'air peuvent contenir beaucoup plus de toxine en profondeur que dans les couches superficielles. Dans le type de milieu solide représenté par du jambon ou du saumon fumé, il est ainsi possible qu'une partie qui était polluée par les spores botuliques devienne très toxique tandis que d'autres restent non toxiques (d'après DOLMAN).

Une telle théorie peut s'appliquer à Gu... G. (saucisse en conserve) ou à Ma... (jambon fumé), qui furent les seuls touchés dans leurs familles. Les aliments ingérés, particulièrement le jambon fumé, se prêtent bien à une répartition inégale de la toxine. Encore que pour Gu... G. nous venons d'évoquer aussi sa propre vulnérabilité. Par contre, Antoine et Louis, deux frères mangeant de la saumure de navets, donc un aliment où la toxine si elle n'est pas détruite par la saumure, comme c'était justement le cas, a toute chance d'avoir une répartition uniforme, firent un botulisme très différent dans son évolution. Peut-on rattacher la bénignité de l'évolution chez Louis au seul fait qu'il ait vomi précocément ? Quand on admet la faible dose nécessaire à produire de graves symptômes, quand on admet en outre une absorption directe, perlinguale, il est permis de se poser la question. L'inégalité de la répartition des spores dans le jambon fumé ne fait cependant aucun doute, elle a été prouvée, le danger des régions situées autour des os a été précisé dans les méthodes de prophylaxie pour l'abattage des porcs. Un aliment où une répartition inégale de la toxine se réalise presque obligatoirement est le fromage au jambon en portions. THIEBAUT, METZGER, ISRAEL, en 1955, décrivirent une telle intoxication

familiale : le plus gravement atteint avait mangé trois triangles, le "moyennement" atteint : deux, celui ayant la forme la plus légère : un seul.

KOENIG et ses collaborateurs en 1967 réfutent pourtant une telle théorie de répartition inégale et citent, en effet, à l'appui de leur contradiction, une observation des plus troublantes : trois frères s'intoxiquant avec des haricots, les plus malades sont ceux qui mangèrent ou goutèrent simplement un seul haricot. L'aîné, âgé de douze ans, qui en mangea trois assiettes pleines et resta complètement asymptomatique défie toute explication !

La possibilité d'une immunité due à la présence simultanée d'aliments dans le tube digestif susceptible soit d'abaisser la toxicité, soit de diminuer l'absorption, n'a pas pu encore être prouvée et d'autres explications doivent être recherchées. S'appuyant entre autres sur les travaux de REAMES et KADULL, DOLMAN en 1964, KOENIG en 1967, pensent qu'aussi bien une immunité qu'une susceptibilité particulière à la toxine ne peuvent avoir d'explication que génétique au niveau de systèmes enzymatiques.

Ce serait la conception la plus généralement admise actuellement d'une possible immunité spontanée.

Y a-t-il immunité acquise après un botulisme guéri ?

Vraisemblablement non : la toxicité est si grande que l'organisme n'a pas la possibilité de développer une résistance quelconque. Il n'a jamais été possible de détecter dans le sang d'un sujet atteint la présence d'anticorps.

On pense que la dose antigénique nécessaire à entraîner la formation d'anticorps correspond à une quantité de toxine bien supérieure à celle suffisante pour entraîner la mort à bref délai. L'anticorps n'a ainsi "pas le temps" d'apparaître.

Qu'en est-il alors de l'immunité acquise après vaccination ?

Il semble de même que la vaccination ne puisse garantir une immunité prolongée. KOENIG, entre autres, partage cette opinion. SCHWARZ, CHAMPY et MULLER, à propos de leur malade, concluaient : "Il est possible que si l'anatoxithérapie avait pu être instituée lors de la première atteinte, la récidive n'aurait pas été notée. Cependant, cela encore est douteux, si grande est la toxicité de la toxine botulique".

Avec le botulisme E, on s'est posé la question d'une différence de pH dans le tube digestif d'individus favorisant ou entravant une activation par les enzymes protéolytiques.

Un tel antécédent est, nous le répétons, des plus exceptionnels, beaucoup plus fréquent est le cas de l'individu déjà taré dans sa santé qui s'intoxique.

Association avec diverses affections. - Antoine était un ancien tuberculeux avec emphysème compensateur des bases, ce qui constituait un facteur de moindre résistance aux complications respiratoires. Son frère, Louis, aveugle, privait ainsi le clinicien de signes essentiels pour le diagnostic.

RAVINA, GILBERT, DREYFUS, en 1936, crurent tout d'abord à une complication de son diabète chez un malade ayant arrêté brusquement son insuline avant de rectifier le diagnostic.

L'évolution de la maladie. - C'est encore une façon, mais en quelque sorte "a posteriori" de différencier les formes cliniques.

L'évolution la plus courante se fait heureusement vers la guérison. Dans les cas graves, la mort peut s'ensuivre.

Tous les malades que nous avons passés en revue en Clinique Médicale A

ont survécu hormis un : Ri... M. Il est évident devant le cas d'Antoine, faisant une insuffisance respiratoire aiguë, que l'évolution mortelle se serait faite vers la mort sans une trachéotomie qui fut pratiquée in extremis.

Les autres cas ont guéri après, en général, environ un mois d'hospitalisation. Parfois seulement quinze jours (Gu... G., lors de sa récidive).

La paralysie de l'accommodation était la dernière des paralysies à s'estomper chez eux.

Il est classiquement admis dans cette maladie un cap du neuvième jour : passé celui-ci, on peut espérer une issue favorable. Les troubles parétiques vésicaux et intestinaux disparaissent, les troubles bucco-pharyngés s'arrangent progressivement, la déglutition et le timbre de la voix se normalisent. L'accommodation peut mettre un mois ou même un an avant de se guérir. Parmi les troubles oculaires, la musculature extrinsèque est la première à retrouver sa vitalité.

Souvent, le malade reste longtemps asthénique et s'il a constitué des paralysies, l'amyotrophie consécutive peut mettre du temps à rétrocéder.

Il existe aussi depuis les techniques de réanimation moderne, de nouvelles complications, laryngées, post-trachéotomiques (cas d'Antoine), qui sont naturellement plus spécifiques des affections neuro-respiratoires en général que du botulisme en particulier.

Il serait des plus utiles de pouvoir prévenir ces complications d'une maladie en fait réversible, c'est pourquoi il nous paraît bon de reparler des causes de mort d'une façon plus synthétique cette fois et d'étudier les signes précurseurs d'une issue fatale.

FACTEURS DE GRAVITE DANS LE BOTULISME

Causes de mort

L'asphyxie, est unanimement admise comme responsable majeure de l'issue fatale. Il y a au moins quatre façons de s'asphyxier dans le botulisme :

- par encombrement des voies aériennes supérieures,
- par paralysie des muscles respiratoires,
- par atteinte, plus hypothétique, du centre respiratoire,
- par hémorragie intraparenchymateuse pulmonaire (GROMASKAJA).

L'atteinte cardio-vasculaire, cause plus rare, est cependant admise au nom d'arguments physiologiques que nous avons déjà énoncés.

L'arrêt cardiaque, est mentionné par un certain nombre d'auteurs contemporains, tel TYLER, DOLMAN, WHITTAKER (rapporté par PETTY).

L'état de choc, conséquence soit de troubles respiratoires initiaux masqués, soit de troubles purement cardio-vasculaires, a été également mentionné.

La syncope bulbaire est un terme que nous trouvons assez souvent employé dans des récits de botulisme qui se sont terminés par un décès subit en général .

SARIC et ses collaborateurs résument en 1961 l'opinion actuelle en rejetant ce mode de mourir dans cette intoxication. Aucune expérimentation animale n'aurait pu établir une atteinte centrale primitive. L'atteinte centrale existe mais elle serait secondaire à des troubles respiratoires d'origine périphérique. Nous avons pourtant parlé précédemment d'une action centrale de la toxine concomitante à l'action périphérique. L'arrêt cardio-respiratoire brutal de Ri... M. frappe d'autre part par son imprévisibilité. Nous ne pouvons par conséquent écarter formellement la possibilité d'une "syncope bulbaire".

Symptômes de mauvaise augure

Pour RAMBERT et ZOLA, en 1954 :

- une incubation brève,
- une chute précoce et intense de l'état général,
- des troubles du pouls et de la respiration,

sont les critères de gravité les plus sûrs.

BRUCK, en 1963, parlait de dyspnée, de rythme de Cheynes-Stokes, de cyanose comme signes indiquant une atteinte du centre respiratoire et faisant craindre une issue fatale.

DELBECQUE et ses collaborateurs, en 1963, précisaient qu'une incubation inférieure à soixante heures était de funeste pronostic, tout comme une entrée d'emblée dans la période d'état ou l'apparition des troubles visuels comme premiers en date.

Pour les troubles oculaires, on a même distingué des gradations. Par ordre de gravité : perte complète des réflexes photomoteurs, diplopie, strabisme, ptosis et surtout le caractère progressif des paralysies qui, en trois ou quatre jours, aboutissent à une ophtalmoplégie totale frappant à la fois la musculature oculaire intrinsèque et extrinsèque (d'après RAMBERT et ZOLA).

Mais aucun de ces symptômes n'a de valeur absolue. Une ophtalmoplégie totale peut être suivie de survie. "Chez une même malade, la coexistence d'une ophtalmoplégie totale, de dysphagie intense, de rétention d'urine et de paralysie des membres a été suivie de guérison. Seules, les modifications du pouls et de la température ont une valeur pronostique absolue"(RAMBERT et ZOLA).

Nous pouvons ajouter à ces signes physiques, l'anamnèse : quelqu'un qui a mangé beaucoup d'un aliment toxique, qui ne l'a pas vomi précocément, est, quoique nous ayons dit précédemment, plus menacé qu'un autre.

Ces signes de botulisme peuvent-ils prêter à confusion avec d'autres maladies ?

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Bien des maladies ressemblent par certains côtés au botulisme. Cette intoxication étant rare, elle n'est souvent pas reconnue, même si ses signes sont évidents. Nous avons noté dans l'attitude primitive des médecins voyant pour la première fois les malades que nous avons étudiés, les diagnostics primitifs posés : jamais le diagnostic exact ne put être dit, hormis dans le cas du frère d'un malade déjà hospitalisé pour la même raison.

Cette pathologie trompeuse est si riche que nous devrons distinguer plusieurs groupes d'affections et non quelques maladies plus ou moins rares. Le piège du Botulisme est qu'il s'agit d'une intoxication rare ressemblant par sa symptomatologie à des affections bien plus fréquentes.

Nous distinguerons donc successivement :

- les toxi-infections,
- d'autres intoxications,
- les affections à virus neurotrope,
- des affections neurologiques autres ou psychiatriques,
- des manifestations allergiques aiguës,
- certaines affections particulières du pharynx,
- des syndromes chirurgicaux.

Les toxi-infections

Les Salmonelloses. Leurs signes principaux sont la diarrhée, les vomissements, la fièvre. L'état général n'est pas altéré, la guérison a lieu en quelques jours, quoique chez le nourrisson elles puissent être très graves (toxicose possible).

La diagnostic se fait par coproculture, culture des aliments suspects et rétrospectivement séro-diagnostic. Diarrhée, vomissements ou fièvre peuvent se voir dans l'intoxication qui nous occupe mais n'en constituent pas

les traits marquants et sont toujours associés à d'autres symptômes faisant rejeter une possibilité de salmonellose. Cette élimination est facile en général.

Les staphylococcies intestinales aiguës, posent un problème un peu plus difficile du fait de l'absence de fièvre, mais l'intensité de la symptomatologie tout comme sa régression rapide écartent cette possibilité.

Les autres intoxications

Les intoxications par les champignons.

- Le syndrome phalloïdien.

Les premiers signes cliniques surviennent après une incubation de douze heures : début brutal avec vomissements, diarrhée profuse avec coliques, déshydratation globale précoce. Si le malade ne meurt pas à ce stade, il entre dans sa seconde phase clinique avec atteinte rénale, nerveuse (troubles du comportement et de la conscience), cardiaque, hépatique. On le voit, ces signes, particulièrement les troubles de la conscience, prêtent peu à l'erreur.

- Le syndrome muscarinien.

Pupilles en myosis, hypersalivation au lieu du tarissement des sécrétions, sueurs abondantes au lieu de l'abolition de la perspiration notée chez Gu... G. par exemple, de tels signes lèvent les doutes.

- Le syndrome myco-atropinien

Les muqueuses sont sèches, les pupilles en mydriase mais l'état d'ébriété et d'agitation dû à l'atropine ne se voit pas dans le botulisme. Les troubles apparaissent très tôt après l'ingestion comme dans le syndrome lividien.

Les intoxications par les moules : L'ingestion de coquillage ou de moule peut, par la mytilotoxine, occasionner des troubles digestifs, une constriction pharyngée, une mydriase, une parole difficile, une sécheresse de gorge, des parésies. De tels troubles peuvent en imposer pour porter un diagnostic erroné, mais la précocité de leur apparition, des céphalées et des sueurs redressent l'erreur.

Des intoxications diverses peuvent chacune soulever le même problème si l'anamnèse fait défaut :

- l'alcool méthylique : une intoxication peut prêter au doute dans sa forme fruste, car on retrouve mydriase et sécheresse de bouche.
- la gelsemine touchant les deux musculatures oculaires mais donnant aussi des convulsions.
- l'atropine : Comme le résume BOITOUZET, l'atropine donne un état d'excitation et de l'érythème. Si elle touche la musculature oculaire intrinsèque, elle épargne toujours la musculature extrinsèque. EICHNER et ses collaborateurs publièrent, en août 1967, un intéressant cas d'intoxication à la Datura Stramonium que l'on prit initialement pour un botulisme. Les alcaloïdes de la belladone (hyosoyamine, atropine, scopolamine) donnèrent entre autres symptômes des troubles psychiques qui permirent le diagnostic.
- le curare : TYLER cite ce diagnostic différentiel rapporté par EADIE. Nous avons noté précédemment les analogies et les confusions entre le mode d'action de la toxine botulique et celui du curare. On peut donc concevoir l'erreur de diagnostic . Cependant, une intoxication curarique en France ne peut se voir que dans un contexte particulier : c'est une complication thérapeutique à la d-tubo-curarine par exemple, pouvant entraîner arrêt respiratoire et mort. L'anamnèse est éloquente. En outre, en cas exceptionnel de doute, on sait l'inefficacité des anticurariques en matière de botulisme.

- L'hypopotassémie, ou l'intoxication par l'eau (NUESSLE), rapporté par PETTY : La baisse du potassium sanguin produit une faiblesse musculaire, parfois une aréflexie avec paralysie flasque, surtout des muscles respiratoires, une somnolence, une tachycardie, une distension abdominale, parfois également un iléus paralytique. Ces symptômes seraient beaucoup plus prononcés en cas d'acidose métabolique plutôt que d'alcalose métabolique.

  Les causes de cette hypokaliémie sont de trois ordres :

  • La carence en potassium : quand le dénutri est perfusé avec des solutions de glucose sans apport potassique ;
  • L'absorption de potassium entravée : qui se voit dans la stéatorrhée, mais aussi dans les occlusions intestinales ;
  • Les pertes excessives de cet électrolyte dues en particulier aux diarrhées et vomissements.

  On remarque combien certains signes parétiques peuvent se rapprocher du botulisme mais surtout si nous nous rappelons nos observations où le malade a été saisi de vomissements abondants et s'est déshydraté, on peut imaginer une carence potassique accentuant encore les symptômes propres du botulisme.
- le thalium : MOUREAU et ses collaborateurs publièrent, en 1964, un cas d'intoxication par le Thalium en imposant pour un botulisme. Nous donnons ci-contre, leur diagnostic différentiel mis sous forme de tableau.
- l'oxyde de carbone : On a même opposé ce diagnostic possible. Les troubles respiratoires, l'aréflexie pupillaire (les pupilles peuvent être en mydriase comme en myosis), l'abolition ultérieure des réflexes tendineux sont les quelques points communs. En fait, l'anamnèse, la couleur rose des téguments et d'autres symptômes de l'intoxication oxycarbonée rendent ce diagnostic sans problème. Il faudrait des circonstances vraiment exceptionnelles pour suspecter en plus un botulisme !

FREQUENCES DES DIFFERENTS SYMPTOMES DANS LE BOTULISME
ET DANS L'INTOXICATION AIGUE PAR LE THALLIUM (MOUREAU et coll.)

BOTULISME (15 cas)	FREQUENCE/15		THALLIUM (15 cas)
Symptômes digestifs du début			
Douleur abdominale Nausées, vomissements Constipation Diarrhée	12	10	Douleur abdominale Nausées, vomissements Constipation Diarrhée
Sécheresse de la bouche	8	0	Sécheresse de la bouche
Sialorrhée	0	0	Sialorrhée.
Atteinte des nerfs crâniens			
Muscles intrinsèques, troubles accommodation	10	1	Atteinte plus rare et moins caractéristique.
Mydriase	5	0	
Muscles extrinsèques, Diplopie	7	1	
Paralysie palpébrale	3	1	
Autres paires de nerfs crâniens. Troubles de la déglutition et de la phonation	7	0	
Atteinte des nerfs moteurs périphériques			
		1	Atteinte assez rare et non systématique de certains nerfs moteurs (ex.: paralysie du sciatique poplité externe).
Atteinte des nerfs sensitifs			
	0	10	Hyperesthésies plantaires surtout. Aussi douleurs s'étendant aux membres, parfois douleurs abdominales et thoraciques (précordialgies).
Système nerveux autonome			
(sauf troubles digestifs) troubles respiratoires	2	2	(Sauf troubles digestifs) troubles respiratoires
paralysie vésicale	4	1	paralysie vésicale.

BOTULISME (15 cas)	FREQUENCE/15		THALLIUM (15 cas)
Troubles cardio-vasculaires			
Hypertension artérielle	0	8	Hypertension artérielle
Tachycardie	0	5	Tachycardie
Modifications ECG	0	5	Modifications ECG (troubles de la repolarisation)
Troubles psychiques			
Asthénie souvent profonde	5		
Somnolence	2	2	Somnolence
		2	Confusion, agitation, comportement hystériforme
Anomalies électrocardiographiques		4	
Téguments, phanères			Chute des cheveux et des poils après 2 à 3 semaines. Anhydrose, troubles des ongles, caries dentaires.

Les affections à virus neurotrope

La polyencéphalite aiguë : dans le syndrome oculaire qu'elle présente, la paralysie porte surtout au contraire du botulisme sur la musculature extrinsèque.

La poliomyélite antérieure aiguë : RICE, en 1949, SUMI, en 1954, parmi d'autres, signalèrent des cas de botulisme où le diagnostic de poliomyélite avait d'abord été posé. Les paralysies flasques, la rétention

urinaire, l'absence totale de troubles de la sensibilité, les formes respiratoires, les formes avec atteintes de nerfs crâniens, tout cela peut, en effet, conduire au doute. Le diagnostic de botulisme n'est, et c'est bien naturel, pas à poser en premier devant un tel tableau. Nous verrons au chapitre de la réanimation que les progrès dans le traitement des affections neuro-respiratoires a largement profité au traitement du botulisme. Il nous paraît que prendre un botulisme pour une poliomyélite bulbaire par exemple, est un moindre mal. C'est d'emblée reconnaître une affection grave et cela conduit à agir en conséquence.

Le syndrome de Guillain-Barre : Cette méningo-cellulo-radiculo-névrite a été également prise pour un botulisme par DELAITRE, HERMAN et VARLET chez un enfant de onze ans (1956).

La diphtérie : MOLLARET et AUBRY, en 1944, ont particulièrement insisté sur "l'identité de l'atteinte oesophagienne". Ils firent un historique de ce diagnostic différentiel à commencer par VAN ERMENGEM. L'observation princeps soulignait que nombre de malades d'Ellezelles présentant de la dysphagie, une dyspnée et de nombreuses mucosités grisâtres dans le pharynx faisaient craindre la diphtérie. MOLLARET et AUBRY notent aussi que l'existence d'une paralysie de l'accommodation sans mydriase associée peut renforcer l'erreur.

Autre cas d'erreur : la paralysie du voile du palais. VITTOZ, dans sa thèse, la signala une fois dans dix cas légers de botulisme et deux fois dans trois cas mortels.

Cependant, la thèse de BOITOUZET nous donne un résumé des meilleurs moyens de faire la distinction : dans le botulisme, il y a paralysie des muscles des racines des membres alors que dans la diphtérie, ce sont les muscles des extrémités qui sont le plus touchés avec atteinte de la sensibilité. En outre, la toxine botulique tarit les sécrétions, touche la musculature extrinsèque de l'oeil, abolit le réflexe photomoteur alors que

la toxine diphtérique agit sur l'état général et provoque une tachycardie.

Autres affections neurologiques ou psychiatriques

La Myasthénie : SUMI cite une observation où une femme de trente-sept ans, ayant présenté une vision double, une sensation de langue épaisse avec difficultés à parler, une chute des paupières, un nasonnement et une difficulté à avaler les solides, le médecin appelé conclut à une myasthénie et prescrivit de la prostigmine, ce qui n'entraîna aucune amélioration. Au contraire, l'évolution alla en s'aggravant, avec faiblesse des muscles de la nuque et des jambes. C'était en fait un botulisme.

La myasthénie peut, en effet, tromper. Déjà, du point de vue physiopathologique, comme pour le curare, elle a posé des problèmes de différenciation.

La fatigue myasthénique avec sa symptomatologie oculaire habituelle et précoce peut ressembler à notre intoxication ; mais dans la myasthénie, la musculature intrinsèque de l'oeil est respectée.

Il n'empêche que l'atteinte de tous les muscles à innervation bulbaire - entraînant dysarthrie, nasonnement, troubles de la mastication et de la déglutition, gêne respiratoire - que l'atteinte musculaire possible au cou, au tronc, aux membres et exceptionnellement les muscles lisses (troubles myasthéniques du grêle), peuvent évoquer le botulisme.

Le succès de la prostigmine efficace dans la myasthénie, inopérante dans le botulisme, permet de trancher en cas d'hésitation.

Troubles divers

La liste des affections avec lesquelles on a confondu le botulisme est bien longue et certainement pas encore close.

Appendicite, méningite, vague affection virale, angine banale, voilà les erreurs que nous avons rencontrées dans nos observations.

Bien d'autres maladies ont été citées : accident vasculaire cérébral, troubles psychiques (DACK cité par PETTY), syndrome de Gougerot-Sjögren (GERBAUT et Coll.).

Nous voudrions insister un peu plus sur l'intoxication à l'histamine et sur les allergies nutritives : LODENKAMPER et DURCHSCHLAG, en 1952, ont étudié la confusion qui peut exister entre ces allergies et le botulisme. Très intéressante est la gravité des allergies dues au poisson : une telle allergie provoque une aphonie, des démangeaisons de la gorge, une dyspnée inspiratoire, un flux salivaire, une oligurie et de la constipation. Nous remarquons que grosso modo, de tels signes parlent en faveur d'un botulisme surtout dans un pays où le botulisme d'origine pisciaire est fréquent. Nous pouvons aussi nous demander si dans certains botulismes authentiques, une part allergique n'intervient pas et nous poser la question : un allergique est-il plus vulnérable qu'un autre de ce point de vue ?

La clinique, nous pouvons l'affirmer, suffit pour porter un diagnostic de botulisme : les symptômes sont très particuliers et il est presque toujours possible de trancher avec ceux d'une maladie d'aspect voisin. Nous avons cependant la possibilité d'appuyer les résultats cliniques sur des résultats d'examens complémentaires.

DIAGNOSTIC DE BOTULISME PAR EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Nous adopterons globalement le plan de PETTY qui distingue "chez le vivant" et "chez le mort".

Chez le malade

Electrocardiographie : Les modifications des tracés électrocardiographiques ont été depuis longtemps signalées : JOLY (cité par LEGROUX)

notait une dépression en cuvette de l'espace ST avec écrasement de l'onde T. Dans les observations de MOUSQUIN, les anomalies porteraient sur l'onde rapide (crochetage), le segment ST et l'onde T. LEGROUX, LEVADITI, JERAMEC concluaient, après avoir énoncé ces résultats : "toutes ces altérations montrent que les troubles électrocardiographiques du botulisme ne sont pas univoques et qu'ils méritent une étude systématique".

PETTY, en 1965, résuma les connaissances jusqu'à cette date : il rappela que la dépression de l'onde T a été notée comme reliée à une baisse de la kaliémie. Il cita les différents résultats de NUESSLE, WHITTAKER et ses collaborateurs (modification de T en D2, D3 aVF) et de SHUPYATSKII. Il rappela enfin que KREPLER et ses collaborateurs signalèrent des tracés de myocardite. L'observation de KOENIG et ses collaborateurs n'apporte pas de résultats nouveaux en la matière.

Quant aux tracés, chez les malades dont nous avons résumé l'histoire, ils sont pour la plupart dans les limites de la normale et aucun diagnostic formel de botulisme ne peut être tiré d'un tel examen.

Mais il existe des examens qui peuvent paraître plus évocateurs, ce sont les enregistrements musculaires.

Electromyographie : Nous avons déjà vu l'intérêt d'un tel enregistrement en physiopathologie : il permet d'objectiver le degré de faiblesse musculaire et des phénomènes de fatigue, parfois des fibrillations ou des fasciculations ou encore ces "H réflexes" que nous savons signifier une atteinte centrale levant des inhibitions comme dans le cas du tétanos.

PETERSEN et BROMAN ont été parmi les premiers à pratiquer ce type d'examen dans cette intoxication. Il y a d'une façon générale un certain degré de "dénervation" du muscle visible sur les tracés. L'électromyogramme précieux du point de vue physiopathologique l'est donc également pour un éventuel diagnostic clinique à préciser par ce moyen. Nous avons vu que certains résultats absolument spécifiques du botulisme peuvent être mis en évidence par cet enregistrement.

Electroencéphalographie : KOENIG pour ne citer que cet auteur, a pratiqué des électroencéphalographies chez ses malades sans rien obtenir de pathognomonique. Il n'y aurait pas d'altération typique à ce niveau.

Rappelons que les tracés de Ri... M. étaient ceux d'une décortication, conséquence de l'arrêt cardio-respiratoire prolongé et non d'une action toxinique directe.

Autres moyens de diagnostic complémentaires : des prises de sang, des prélèvements d'urine, de liquide céphalorachidien, ou mieux, des recherches de toxine là où elle est susceptible de se trouver. Cela revient à subdiviser ces examens en examens dits "de routine" et en examens spécifiques.

Examens de laboratoire :

- "de routine"

Ces recherches ne peuvent pas conduire au diagnostic, mais certains résultats ont été signalés comme signes accompagnateurs fréquents de cette intoxication. Une légère hyperglobulie à l'hémogramme avec augmentation de la glycémie et de l'urée du fait de l'hémoconcentration a été remarquée (rapporté dans les différentes thèses consultées). FREJAVILLE et ses coll. par exemple, mentionnent une hyperleucocytose. Quant à KOENIG, il mentionne une vitesse de sédimentation moyennement accélérée.

L'examen d'urines n'apporte aucun renseignement.

La ponction lombaire est aussi négative. Seul, DE LAVERGNE (cf. thèse de BOITUOUZET) parle de formules comparables à celles rencontrées au cours de paralysies diphtériques en régression, c'est-à-dire lymphocytose et hyperglycorachie avec une albuminorachie à un taux normal. La thèse de VITTOZ mentionne une hyperpression du liquide céphalo-rachidien.

Parmi nos malades, nous avons seulement noté, dans le cas de Gu... G.,

par exemple, une urée élevée à l'admission (0,71) qui a régressé par la suite. Ces examens de routine ne nous ont jamais, en aucune façon, montré quoique ce soit de pathognomonique. Remarquons toutefois, pour Ri..., comme pour Antoine, les inversions de rapport sérine/globuline.

Il est évident que seuls des examens spécifiques apporteront une réponse nette.

- Examens spécifiques

Deux moyens existent : rechercher la toxine a) chez le patient lui-même, b) dans la nourriture suspecte.

Recherches effectuées chez le patient lui-même.

. Recherche de toxine dans le sang.

PETTY a résumé les progrès en la matière : KOENIG et ses collaborateurs ne purent trouver une toxine A circulante alors que les types B et E permirent de nombreuses fois cette identification. HOLZER, lui, parvint à démontrer cette toxine A. KREPLER mit en évidence une toxine (type non précisé) dans le sang d'une fillette de quinze ans. SERGEEVA démontra une toxine B circulante vingt-trois jours après l'ingestion, DONETS aussi prouva la présence de toxine de type E.

Comme le rappelle PETTY, la technique de démonstration de cette toxine circulante ne présente pas de difficulté majeure. Habituellement, elle consiste en l'injection intra-péritonéale d'échantillons de sérum du patient dans la souris ou le cobaye. Il est obligatoire de recueillir le sang avant toute antitoxinothérapie, sans quoi les résultats seraient négatifs. Le diagnostic se fait avec l'antisérum injecté simultanément à l'animal, quoique le chauffage de la toxine à 56° C pendant 30 minutes ait été utilisé comme preuve de l'existence d'une toxine thermolabile.

Traitant de la dualité d'origine de la toxine, nous avions déjà abordé le délai pendant lequel elle est susceptible de se trouver dans le sang. On voit l'importance de connaître ces limites pour interpréter un résul-

tat. Nous avons, ci-contre, repris un tableau que KOENIG, en 1964, donna pour rappeler les chiffres moyens obtenus sur cette durée de toxémie. L'index phagocytaire est aussi un moyen de savoir s'il y a une toxine circulante. Nous reviendrons plus en détails sur ces travaux essentiellement soviétiques.

. Recherche de toxine dans d'autres humeurs

La présence de toxine est une preuve beaucoup plus formelle que celle des clostridiums dans les selles, par exemple, tant on sait la fréquence de la présence de ces germes qui ne deviennent pathogènes qu'à certaines conditions de température, d'anaérobiose et de milieu environnant. Identifier la toxine dans des vomissements ou dans le liquide de lavage d'estomac, impose un diagnostic de botulisme.

On ne doit pas compter retrouver la toxine dans les urines (EDMONDS ET LONG, 1923), nous verrons cependant avec l'indice phagocytaire, un diagnostic possible à partir des urines.

Recherches effectuées dans la nourriture suspectée

Chez Gu... G., en 1952, le laboratoire de l'Institut Pasteur de Paris découvrit dans la boîte de conserve de viande incriminée "rigoureusement vide et séchée" non la toxine botulique "qui aurait pu y avoir été et être détruite ensuite par oxydation et dessication", mais du Clostridium botulinum B.

Dans le cas d'El... S. et de sa soeur Ho... M.L., en 1961, le jambon fut examiné sans succès, ce qui est bien compréhensible, la famille ayant cru bien faire en stérilisant tout le reste.

Chez Ma... C., en 1961, également l'examen direct sur les parties les plus altérées du jambon montra de très nombreuses spores ovales. Une toxine fut mise en évidence et typisée (B) par l'épreuve de séro-protection du cobaye. La culture de bacilles gram positif anaérobies ayant la morphologie du bacille botulique permit d'isoler et d'identifier le clostridium botulinum B.

ETUDES ANTERIEURES RAPPORTANT LA DEMONSTRATION DE LA TOXINE BOTULIQUE DANS LE SANG OU LE SERUM DE L'HOMME

(D'après KOENIG, 1964).

ANNEES	AUTEURS	CAS	JOURS APRES L'INGESTION DE LA NOURRITURE CONTAMINEE	TYPE TOXINE
1905	KOB	1	9	Inconnu
1919	SEMERAU & NOACK	4	6 - 9 - 16 - 25	Inconnu
1929	KOSER & REITER	4	2	B
1933	MASHER & GABINUS	1	8	A ou B
1935	BERGMAN, INSULANDER & LINDBLAD	4	7 - 77 - 10 - 100	B
1936	LONGO	1	4	Inconnu
1939	SCHNEIDER & FISK	1	5	A
1959	DOLMAN	1	3	E
1961	DOLMAN	1	Inconnus	B
1962	BUNIN & RASHBA	2	6 - 22	B
1962	SCHROEDER & TOLLESFRUD	1	10	B
1962	DOLMAN	2	Inconnus	E
	TOTAL	20	2 - 25	B : 9 E : 3 A : 1 Inconnus : 7

Le jambon responsable du très grave cas de Ri... M. révéla la présence de toxine B. Les recherches furent négatives dans le cas d'Ant... et étaient impossibles avec Ba... J.P., du fait de l'impossibilité de retrouver l'aliment.
En bref, sur neuf observations, le laboratoire identifia deux fois la toxine et une fois le clostridium.

PETTY a donné un résumé succinct des méthodes récentes de cultures. Il rappelle que JOHNSTON, par exemple, a employé une méthode utilisant l'alcool méthylique qui préserverait seulement les spores des organismes clostridiens. Une telle sélection serait d'une grande aide dans l'examen bactériologique des aliments supposés contaminés.

Souvenons-nous toutefois avec DOLMAN des variations de toxicité des cultures de clostridiums. On doit en tenir compte afin de ne pas faire d'extrapolation erronée entre la toxicité obtenue dans la souche en culture et la toxicité réelle au moment de l'ingestion.

Voyons maintenant les méthodes de diagnostic "a posteriori", c'est-à-dire :

Post-mortem

. Recherches nécropsiques.
Nous avons vu que les premiers arguments physiopathologiques tenaient à certaines découvertes histopathologiques : les thrombi cellulaires dans les petits vaisseaux sanguins (qui seraient en fait dus à l'hémagglutinine écrit TYLER), certaines dégénérescences au niveau des corps de Nissl parmi d'autres modifications du système nerveux. Ou une complication très fréquente en cas de décès : l'atélectasie pulmonaire.
L'autopsie n'a, en fait, qu'un but : éliminer d'autres causes de mort. Elle ne peut permettre de poser un diagnostic de botulisme à elle seule.

Il existe, cependant, des moyens de prouver un botulisme sur un cadavre et ils sont analogues à ceux utilisés chez les vivants : trouver la toxine ou à la rigueur les micro-organismes.

. Toxine dans les tissus et humeurs du corps.
Elle est recherchée dans toutes les portes d'entrée possibles : dans le contenu gastro-intestinal en cas de voie digestive, dans les poumons en cas d'inhalation s'il y a lieu. On la cherche également dans le foie et dans le sang. PETTY note également que SERGEEVA a remarqué une légère dégradation de la toxine dans les organes d'animaux après deux ou trois jours à la température du réfrigérateur, mais il n'y a pas d'information similaire chez l'homme.

. Micro-organismes dans les tissus et humeurs du corps.
Des cultures de micro-organismes à partir de contenu gastro-intestinal, de foie, de rate, de cerveau, ont été entreprises avec des succès variables.
Disons une fois de plus qu'une telle positivité ne peut être une preuve formelle de diagnostic. La contamination au Laboratoire est possible. D'autre part, il serait intéressant de rechercher ces organismes chez les cadavres de malades morts pour une toute autre raison, afin de pouvoir tenir compte des résultats chez les victimes du botulisme.

Cependant, à ces méthodes, chez le vivant comme chez le mort, on a tenté récemment d'adjoindre d'autres, à la fois plus modernes et plus originales et au moins aussi sûres dans leur interprétation.

AUTRES METHODES DE DIAGNOSTIC DE BOTULISME

Systèmesbiologiques sensibles

PETTY a rappelé les tentatives faites pour obtenir un animal particulièrement vulnérable à la toxine. Beaucoup ont pensé que plus la

victime a un faible poids, plus elle est sensible. Disons d'emblée que ce n'est guère l'opinion de LAMANA, qui n'a obtenu chez l'animal, aucune corrélation entre le degré de toxicité et le poids ni même la surface corporelle du sujet, mais simplement une toxicité légèrement moindre avec le sexe (femelle).

CARTWRIGHT et LAUFFER, GOSWEILLER et CRISLEY expérimentèrent sur le poisson rouge. STERNBERGER sur le moustique. Mais toutes ces tentatives se soldèrent par des échecs.

PETTY rapporte des expériences destinées à créer une hypersensibilité chez l'animal, par exemple, en en modifiant le métabolisme.

Mais de telles recherches restent du domaine strictement expérimental et de peu d'intérêt pratique.

Bien plus capitale est la découverte de l'index phagocytaire !

Index phagocytaire

MINERVIN écrit, en 1957 :

"La détermination de l'indice phagocytaire permet la mise en évidence rapide de la toxine botulinique et la définition simultanée de son type. L'examen peut porter sur le sang et l'urine des malades, sur les extraits tissulaires et organiques d'hommes et d'animaux morts de botulisme, ainsi que sur les produits alimentaires ayant causé l'infection ; ces investigations peuvent être réalisées en un temps relativement court (trois heures par exemple). Cette méthode permet de déterminer l'intoxication avant l'apparition des symptômes cliniques, et fournit ainsi un moyen de diagnostic accéléré et précoce. La dynamique de variation de l'indice phagocytaire au cours de la maladie peut aider à préciser l'intensité de l'intoxication, l'efficacité de la thérapeutique et le pronostic de l'infection" (repis par PREVOT en 1958).

PETTY cite SAVIN qui, en 1953, remarqua avec MINERVIN et ses collaborateurs que la toxine déprimait la capacité pour les leucocytes de

phagocyter les staphylocoques. Il rappelle encore que toutes les expériences ne furent pas couronnées de succès, tels les échecs de DUKALOV et GOLOSNITSKII, en 1958, et FREEMAN, en 1961. KOUTUNOVITCH écrivait quant à lui, en 1957, après avoir énuméré les avantages : "cependant, même appliquée selon toutes les indications, elle fournit parfois des résultats contradictoires. Des essais biologiques parallèles sur les souris blanches sont donc nécessaires".

En conclusion, nous pouvons considérer cette méthode comme un apport extrêmement précieux tant pour le diagnostic que pour le traitement, mais nécessitant peut-être encore des perfectionnements.

PETTY cite encore d'autres moyens, dont l'hémagglutination nous paraît le plus susceptible d'avenir.

Hémagglutination

Nous savons, surtout depuis la mise au point de LAMANNA, qu'hémagglutinine et substance toxique proprement dite, sont distinctes au sein de la toxine botulique. RYCAJ utilise le principe de l'hémagglutination pour découvrir la présence de toxine A dans une nourriture et juge cette technique plus sensible que les tests biologiques animaux habituels.

SINITSYN abonde dans ce sens et compare la sensibilité de ce test à celui de l'indice phagocytaire. YAFAYEV et CHEPELEV remarquèrent aussi la rapidité et la sensibilité de cette technique mais soulignèrent qu'ils n'étaient pas capables de distinguer entre les toxines de type A et de type B. BULATOVA, qui apprécia également la méthode, fit la réserve suivante : plus sensible que les tests biologiques avec de faibles concentrations de toxine, elle l'est moins avec de fortes concentrations. LAMANNA enfin aurait jugé cette méthode pleine d'avenir.

Anticorps fluorescents

On en est encore au stade de la recherche en ce domaine.

Autres techniques

La diffusion, la fluorescence, les méthodes de fixation du complément, de floculation, l'électrophorèse, sont utiles pour la détection et le dosage de hauts niveaux de toxicité. PETTY les rapporte très brièvement.

SIXIEME PARTIE

PROPHYLAXIE DU BOTULISME

Tout ce que nous venons de voir montre la gravité d'une telle intoxication. Son meilleur traitement est si l'on peut dire, sa prévention.

Une telle prophylaxie a été longuement développée dans de nombreux ouvrages et publications traitant de cette affection, aussi n'en verrons nous ici que les grands traits et certains détails originaux.

RYCKNER résume les données classiques en conseillant de ne faire de conserves qu'après lavage soigneux des fruits et légumes et stérilisation durant une heure trente à 120° C. La saumure devra avoir un taux suffisant (souvenons-nous de l'intoxication à la saumure de navets des deux frères : Antoine et Louis). Les conserves ayant une odeur suspecte, rance ou aromatique devront être jetées sans être goûtées. Eventuellement, l'ébullition détruirait la toxine.

Il faut se souvenir que tout aliment est susceptible d'être dangereux : non seulement le classique boudin de Wurtemberg, mais aussi les saucissons, les viandes et poissons fumés, les pâtés, terrines de gibier ou de canard, des confits d'oie et de poulets. Les conserves de légumes sont également à surveiller et constituent la grande cause de botulisme aux U.S.A. : légumes conservés par ébullition, épinards, haricots verts, asperges et surtout petits pois où le milieu est particulièrement favorable à la répartition des germes.

Très souvent, l'aliment causal est la viande de porc (93 % des cas pour LEGROUX), jambon fumé ou salé ; la saumure à 10 % entrave la pullulation des spores mais ne les détruit pas. La contamination possible endogène a conduit à éviter l'abattage des porcs en période digestive. On sait aussi que les régions autour de l'os sont les plus exposées au

risque de contamination (d'après P.DROGUET).

Outre le risque "alimentaire" inhérent à l'aliment ou plus exactement aux méthodes utilisées pour le conserver, il existe ce que nous qualifierons de risque "géographique". DOLMAN a essayé d'expliquer pourquoi en effet l'endémicité du botulisme n'est pas mondiale. Pourquoi le Nord de l'Amérique, certaines autres régions situées principalement dans les zones tempérées et subarctiques de l'hémisphère nord contiennent des foyers de cette toxémie alors que celle-ci est inexistante chez l'homme dans des régions tropicales.

La différence de contamination des sols serait la première raison.

Plus les spores contaminent une région et plus il y a risque. Plus un type donné est abondant en un endroit et plus un botulisme de ce type donné est possible. Par exemple, type A aux U.S.A. (Californie surtout), type B surtout en Allemagne et en France, type E dans le nord du Japon.

L'extrême rareté des spores dans les régions tropicales explique l'inexistence habituelle de botulisme même avec des conditions de conservation alimentaire très primitives.

Le botulisme est essentiellement dû à la pollution d'aliment par des organismes provenant du sol et non, par exemple, à la pollution par des excrétats humains. Même si l'intestin de certains animaux tels le porc ou le poisson peuvent contenir des spores, la source ultime reste tellurique malgré tout.

La propreté dans le conditionnement des produits alimentaires est dont une excellente protection, il est intéressant cependant de noter que dans ce cas trop de progrès dans les méthodes de conservation ont été la source de graves intoxications: nous voulons parler du "vide" dans lequel

on conserve particulièrement dans la région des grands lacs en Amérique, du poisson cru : un botulisme de type E favorisé par les conditions idéales d'anaérobiose ainsi créées est apparu alors qu'il était ignoré auparavant.

La consommation de denrées conservées crues a entraîné des méthodes de conservation par le froid qui sont moins sûres que la chaleur. De petites quantités de toxine de type E peuvent être produites à des températures extrêmement basses, même celles habituelles des réfrigérateurs (entre 6 et 10° C). Quoique la toxigénèse cesse au-dessous de cette température, une toxine préformée serait préservée et les spores resteraient viables et prêtes à germer et à produire une toxine additionnelle quand le poisson est dégelé (d'après DOLMAN).

Le botulisme E est possible en France : le premier foyer fut décrit en 1951 par JEUMONT. Il peut très bien ne donner aucune odeur suspecte à l'aliment qu'il contamine. Il faut également se souvenir que même dans des cas où l'on imagine difficilement des conditions d'anaérobiose suffisantes (oeufs de saumon), un tel botulisme a pu se manifester.

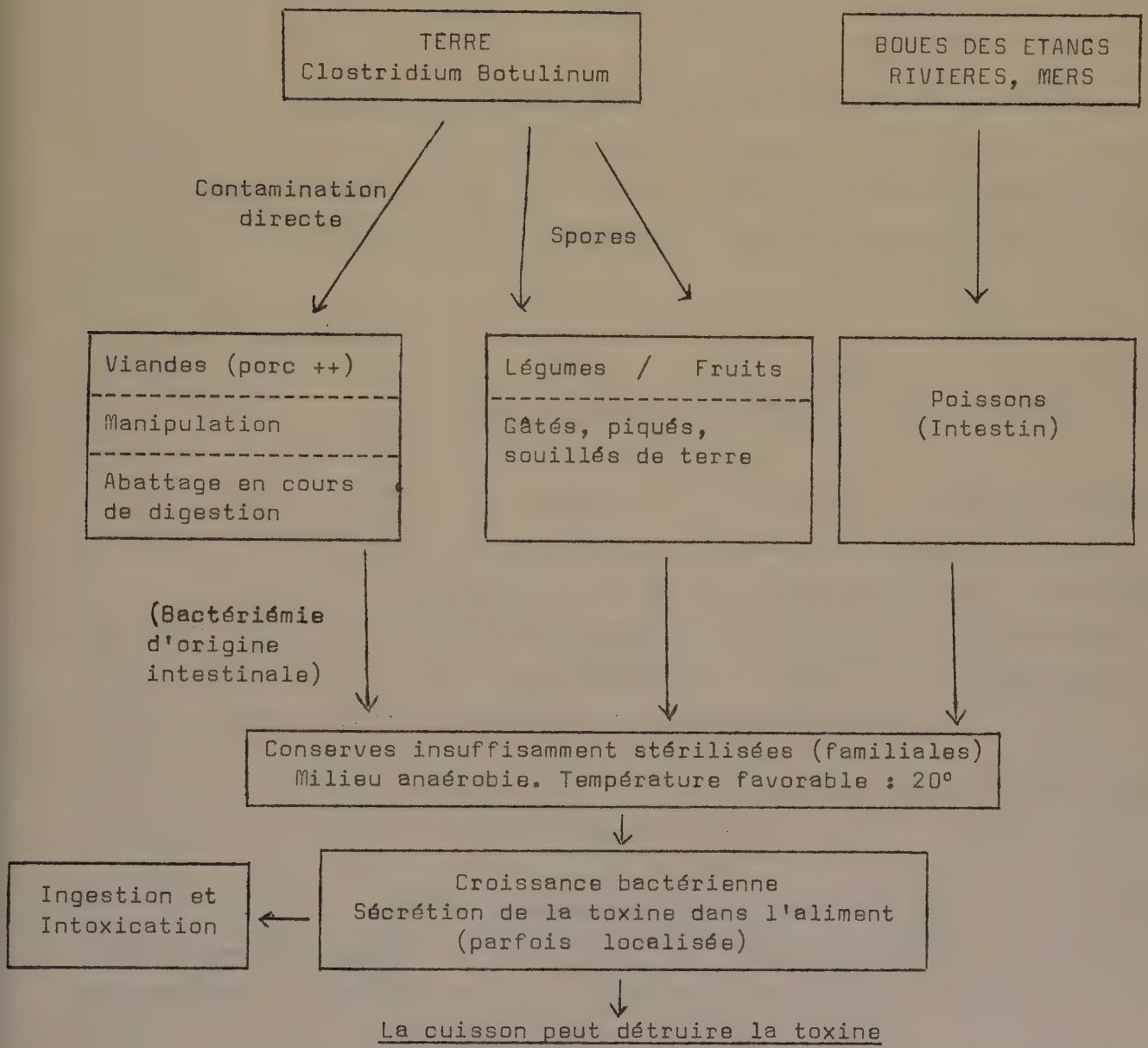
Eviter la fabrication de conserves familiales est actuellement la meilleure prophylaxie du botulisme.

Il nous paraît cependant que réunir neuf cas de botulisme dans une clinique Médicale de Strasbourg entre 1946 et 1967, est relativement élevé en temps de paix et de coutumes alimentaires "normales" et que toutes les mesures préventives si elles pourront faire baisser encore la fréquence de cette affection ne pourront empêcher qu'elle apparaisse encore de façon sporadique.

S'intéresser au traitement d'une intoxication rare n'est pas vain quand on en connaît le risque mortel, voyons donc comment guérir un tel malade.

ORIGINE DE L'INTOXICATION BOTULINIQUE

(D'après FREJAVILLE et coll.)



Pour ces auteurs, "seule la stérilisation industrielle à l'autoclave à 120°, pendant un temps variable, bien précisé, fonction de la nature et de la texture du produit, de son pH, du format du récipient, est efficace ...
La conservation des denrées (anchois, olives) dans la saumure n'est efficace que si le taux de chlorure de sodium égale ou dépasse 15 %. Pour les produits acidifiés, la teneur en acide acétique ne doit pas être inférieure à 2 % ...

SEPTIEME PARTIE

TRAITEMENT DU BOTULISME

Nous pouvons distinguer deux phases dans la thérapeutique du botulisme : un traitement classique, avant les complications qui, souvent, est le seul entrepris quand l'évolution se fait normalement vers la guérison ; un traitement des complications dans les formes graves ou très graves.

AVANT LES COMPLICATIONS

Gu... G., lors de sa première intoxication, a reçu un traitement purement symptomatique, sans aucun vaccin ni sérum.

Quand il récidive en 1952, son traitement spécifique a consisté en une injection de sérum antibotulique B à 40 ml et en trois injections d'anatoxine (2,2 et 3 ml). Rappelons qu'il fit une réaction allergique importante nécessitant la suppression rapide du traitement.

El... S. et sa soeur Ho... M.L. auront simplement de l'anatoxine botulique mixte. (Affections relativement bénignes).

Ma... C., en 1961, également, est traité par séro-anatoxithérapie. Le sérum est administré de façon prolongée, d'abord mixte puis du type B, réparti sur une dizaine de jours, au total : 260 ml.

Ba... J.P. a une séro-anatoxithérapie mixte, du fait de l'ignorance du type, avec 160 ml de sérum en cinq jours.

Ri... M., en 1967, reçoit dès l'admission 60 ml de sérum, partie en sous-cutané, partie en perfusion. Elle en avait déjà reçu auparavant. Au total : 180 ml de sérum.

Antoine ... aussi en 1967, malade très grave, mais qui eut la chance de guérir, reçut quant à lui 240 ml de sérum dont 60 au départ, donnés en sous-cutané. Il développa d'importantes réactions sériques.

Ri... M., comme Antoine, eurent aussi l'anatoxine.

Le frère d'Antoine, Louis, du fait de la bénignité de sa symptomatologie, eut uniquement cette anatoxine comme traitement.

Ces malades ont-ils été améliorés par de tels traitements ? Voyons l'opinion générale sur la sérothérapie puis sur l'anatoxithérapie.

Sérothérapie

Son Principe.

Le sérum antibotulique est préparé à l'Institut Pasteur par la méthode générale de RAMON, en hyperimmunisant des chevaux par l'anatoxine de WEINBERG et GOY. Par les méthodes nouvelles de purification et de concentration, on obtient des sérums désalbuminés très purifiés, très maniables et d'un titre très élevé en antitoxine.

Le botulisme étant causé par une toxine, comme la diphtérie et le tétanos, est justiciable de la sérothérapie antitoxique. Selon DEROBERT, l'efficacité de la sérothérapie n'est plus à démontrer à condition de la pratiquer précocément, d'en faire tant que la progression des symptômes ne s'est pas arrêtée et d'employer le sérum spécifique. C'est à la voie sous-cutanée qu'il faut avoir recours, la voie intra-musculaire étant réservée aux formes graves où une partie du sérum est injectée ainsi. La méthode de BESREDKA doit être employée pour prévenir tout accident.

LEGROUX et Mme JERAMEC donnent les moyennes suivantes : 20 à 50 ml/jour pour les adultes, la moitié pour les enfants.

Le traitement est quotidien et aux mêmes doses jusqu'à l'arrêt de la maladie dans l'extension de ses troubles soit en général six à huit jours après le début du traitement. Puis on diminue les doses et on les espace . Le traitement est interrompu quand tous les symptômes ont disparu exceptés les symptômes oculaires dont on sait la durée prolongée.

En cas d'intoxication par la viande de porc ou après identification du type A ou B, on a pu faire aussi une dose unique et massive de 160 ml de sérum.

On comprend le but d'une telle façon d'agir : frapper vite et fort avant que la toxine ne se fixe, la maladie se faisant "en un coup".

Cette rapidité d'action de la toxine est telle qu'elle a mis en doute l'utilité de toute sérothérapie.

DICKSON, en 1926, écrivait que cette précocité de fixation de la toxine botulique obligeait à une précocité de sérothérapie beaucoup plus que dans le cas de la diphtérie. Dans la diphtérie, il est universellement admis que la toxine est élaborée à partir du foyer d'infection et son absorption continue. (La toxi-infection botulique est beaucoup plus discutée).

En 1945, LEGROUX remarquait que "dans les formes foudroyantes où la mort peut survenir de seize heures à quatre jours après le repas nocif, la sérothérapie même très précoce est inopérante à elle seule".

MM. THIEBAUT, METZGER, ISRAEL, en 1955, jugent quant à eux inefficace la thérapeutique spécifique du fait des notions pathogéniques qu'ils énoncent. "La guérison, sauf accident respiratoire, survient de toute façon spontanément".

SARIC et ses collaborateurs tout comme BOITOUZET rappellent ce qu'écrit APPEL : le sérum, pour être utile, doit être donné avant que la toxine ne soit fixée, soit dans les douze heures suivant l'ingestion. Il faut, par conséquent, poser un diagnostic bien rapidement pour pouvoir agir !

la nature et de la texture du produit, de son pH, du format du récipient est efficace ...

La conservation des denrées (anchois, olives) dans la saumure n'est efficace que si le taux de chlorure de sodium égale ou dépasse 15 %. Pour les produits acidifiés, la teneur en acide acétique ne doit pas être inférieure à 2 % ...".

Pour le traitement, la séro-anatoxithérapie prônée par les uns, rejetée par les autres, trouve tous ses défenseurs dans le botulisme E.

A la faillite de cette thérapeutique spécifique dans les cas très graves, la réanimation respiratoire moderne oppose un espoir sérieux, palliant l'insuffisance respiratoire aiguë, accident jadis mortel à tout coup d'une maladie dont la réversibilité est cependant connue depuis longtemps.

Depuis VAN ERMENGEM, qui, en 1897, découvrit le germe responsable et lui donna son nom de "bacillus botulinus" (de botula, saucisse, car on croyait cette intoxication uniquement d'origine animale), le botulisme n'a pas cessé de poser des énigmes. Nous avons émis l'espoir dans notre chapitre consacré aux perspectives d'avenir qu'un traitement spécifique plus efficace que celui connu jusqu'à présent, prenne un jour la relève de la réanimation avec ventilation assistée, thérapeutique purement symptomatique.

VU
STRASBOURG, le 12 mars 1968

LE PRESIDENT DE THESE
Signé : J.WARTER.

VU ET APPROUVE
STRASBOURG, le 12 mars 1968

LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE
Signé : J.CLAVERT.

BIBLIOGRAPHIE

1) ABOULKER P. : Indications de la trachéotomie au cours des insuffisances respiratoires aiguës. Rev. Prat., t.X, n° 28, 3043-3059, 1960.

2) AGER E.A., DOLMAN C.E. : Type E Botulism. Report of an outbreak in Washington. J.A.M.A., 187, 538-539, 15 feb. 1964.

3) ALAJOUANINE Th., THUREL R., DURUPT L. : Sur la symptomatologie nerveuse du botulisme. Rev. Neurol., 75, 283-284, 1943.

4) ALGAZI J. : Contributions à l'étude du botulisme. Thèse, Paris, 1963.

5) ALLEN R.W., ECKLUND A.W. : Botulism in North Dakota. Report of outbreak of 13 fatal cases. J.A.M.A., 99, 557-559, 13 aug. 1932.

6) AMBACHE N. : The peripheral action of botulinum toxin. J. Physiol., 108; 127-141, 1949.

7) AMBACHE N., LESSIN A.W. : Classification of intestinomotor drugs by means of type B botulinum toxin. J. Physiol., 127, 449-478, 28 mars 1955.

8) ANDRE R.J. : Etude du botulisme. Thèse, Strasbourg 1945.

9) BARNA K., TIMAFFY M. : Etude d'un foyer de botulisme en Hongrie. Concours Méd., 83, 3046-3047, 27 mai 1961.

10) BASTIN R., MILLIEZ P., BONNENFANT F. : Maladies Infectieuses. Encyclopédie médico-chirurgicale.

11) BAUM K.G. : Purulent parotitis in patient. Ztschr. Laryng. Rhin. Otol. 29, 551-552. Novembre 1950 (°).

12) BIEHLER J.M.R. : L'évolution mortelle dans les intoxications botuliques. Thèse, Paris, 1948.

Nota : Les textes suivis du signe (°) n'ont pas été lus dans l'article original. Nous n'en citons la référence que dans le souci d'être complet.

13) BISHOP G.H., BRONFENBRENNER J.J. : The site of action of botulinum toxin. Amer. J. Physiol., 117 : 393-403, 1936.

14) BOFENKAMP B., PRIEST R.E. : Tracheotomy in botulism. Case. Ann. Otol. Rhin. and Laryng., 58 : 1093-99, déc. 1949.

15) BOITOUZET P. : Contribution à la mise au point du botulisme et à sa thérapeutique.Thèse, Bordeaux, 1960.

16) BOOR A.K., TRESSELT H.B., SCHANTZ E.J. : Effects of salts and colloids on potency. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 89, 270-272, Jun.1955.

17) BOROFF D.A. : Relation of autolysis to toxin production. J. Bact., 70, 363-367, oct. 1955.

18) BOUISSET L., BREUILLAUD J., GRIZOU V. : Amino-acides décelables dans une culture de "clostridium botulinum A" en milieu VF glucose. C.R. Soc. Biol. (Paris), 151, 176-178, 1957.

19) BOUISSET L., BREUILLAUD J., GRIZOU V. : Croissance et toxigenèse chez le "clostridium botulinum A". C.R. Soc. Biol. (Paris), 151, 387-390, 1957.

20) BRINI A., QUERE M.A. : A propos de quelques cas de botulisme. Rev. otoneur. Par., 27 (4), 237-238, 1955.

21) Type E botulisme.Brit. Med. J., 5385, 716-717, 21 mar. 1964.

22) BRONFENBRENNER J.J., SCHLESSINGER M.J., ORR P.F. : Cause of immediate death by large doses of botulinus toxin. J. Exper. Med., 40 : 81-89, July 1924.

23) BRONFENBRENNER J.J., WEISS H. : Effect of anesthesia and of sedatives on serum therapy of experimental botulism. J. Exper. Med., 39 : 517-532, April 1924.

24) BROOKS V.B. : An intracellular study of the action of repetitive nerve volleys and of botulinum toxin on miniature and plate potentials. J. Physiol., 134, 264-277, 1956.

25) BROOKS V.B. : Action on motor nerve filaments. J. Physiol., 123, 501-515, 1954.

26) BROWN E.B. : Physiological effects of hyperventilation. Physiol. Rev. 33, 445-471, 1953.

27) BRUCK P. : A propos de quelques cas de botulisme après ingestion de jambon. Bull. Soc. Sci. Med. Luxemb., 100, 13-22, Mar. 1963.

28) BULATOVA I.I. : Non specific reaction of indirect hemagglutination in detection of botulism toxins in food products. Zh. Mikrobiol., 41, 96-101, janv. 1964 (Rus.) (°).

29) BURGEN A.S.V., DICKENS F., ZATMAN L.J. : The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. J. Physiol., 109, 10-24, 1949.

30) CAMMACK K.A. : The significance of a second macromolecular component observed in preparations of "clostridium botulinum" type A toxin. Biochem. J., 67 : 30-31, 1957.

31) CARA M. : Le respirateur universel d'Engström, appareil de prothèse ventilatoire. Anesthésie-Analgésie, 11, 974-1021, 1955.

32) CASTAIGNE H.P., CATHALA D., DRY J., DEGOS J.N. : Etude électrologique d'un cas de botulisme. Evolution du bloc neuro-musculaire. Rev. Neurol.(Paris), 112 : 349-352, avril 1965.

33) CHAMPY Ch. : Précis d'histologie. 3° éd., 430 p. Paris, Librairie J.B.Baillières & Fils, 1957.

34) CHICARD R.M. : Existence en France du botulisme "E". Thèse, Paris, 1952 (°).

35) CHIRAY M., DEBRAY Ch. : Deux cas de botulisme. Forme suraiguë hydrophobique ? Forme lipothymique. Sem. Hôp. Paris, 22, 603-606, 14 juin 1945.

36) COWDRY E.V., NICHOLSON F.M. : Histological study of central nervous system in experimental botulinus poisoning. J. Exper. Med., 39, 827-836, June 1924.

37) CROSNIER : Alimentation par sonde gastrique et par voie veineuse. Concours Med., 85 (2), 201-208, 1963.

38) CSIKY P. : A botulismus rol. Orv. hetil., 95 (33) : 886-889, 15 Aug. 1954 (Hung.).

39) DAVIS J.B., MATTMANN L.R., WILEY M. : Clostridium botulinum in fatal wound infections. J.A.M.A., 146, 646-648, 16 Jun. 1951.

40) DELAITRE, HERMANN, VARLET : Syndrome de Guillain-Barré simulant un botulisme chez un enfant de onze ans. Rev. otoneur. Par., 28, (3), 189-192, 1956.

41) DELBECQUE H., BEERENS M., PARIS J.C., TAHON M.N. : Un cas mortel de botulisme de type B. Lille Médical, 12 (5), 595-598, 1967 (LIME, 1967-63).

42) DEMARCHI J., MOURGUES C., ORIO J., PREVOT A.R. : Existence du botulisme humain de type D. Bull. Acad. Nat. Med. Par., 142 (21-22), 580-582, 16-24 juin 1958.

43) DEROBERT L. : Intoxications et Maladies Professionnelles. Encyclop. Med. Chir. Paris, Flammation.

44) DICKSON E.C. : The present status of the botulism problem. I.Pathogenicity, toxicology and immunology. J. Prevent. Med., 1, 71-83, sept. 1926.

45) DICKSON E.C. : Non specific therapy. Tr. A.Am. Physicians, 42 : 218-223, 1927.

46) DINTER Z. : Zur aktiven Immunität gegen das Botulinus-Toxin C. Nord. Vet. Med., 7, 1056-1062, 1955.

47) DOLMAN C.E. : Botulism. American Journal of Nursing, 64 (9), 119-124, Sept. 1964.

48) DOLMAN C.E. : Recent observation on type E botulism. Canad. J. Publ. Health, 48 (5), 187-198, may 1957.

49) DOLMAN C.E., IIDA H. : Type E botulism : its epidemiology, prevention and specific treatment. Canad. J. Public. Health., 54, 293-308, Jul. 1963.

50) DOLMAN C.E., MURAKAMI L. : Clostridium Botulinum type F with recent observations on other types. J. Infect. Dis., 109, 107-128, 1961.

51) DOLMAN C.E., TOMSICH M., CAMPBELL C.C., LAING W.B. : Fish eggs as a cause of human botulism. Two outbreaks in British Columbia due to types E and B botulinus toxins. J. Infect. Dis., 106, 5-19, Jan.-Feb. 1960.

52) DROGUET P. : in Maladies Infectieuses de BASTIN, MILLIEZ, BONNENFANT, 641-652.

53) DUFF J.T., WRIGHT G.G., YARINSKY A. : Activation of clostridium botulinum type E toxin by trypsin. J. Bact., 72 : 455-460, oct. 1956.

54) EADIE G.A., MOLNER J. : Type E botulism. Report of an outbreack in Michigan. J.A.M.A., 187, 496-499, 15 feb. 1964.

55) EDMUNDS C.W., LONG P.H. : Contributions to the pathologic physiology of botulism. J.A.M.A., 542-547, 18 aug. 1923.

56) EICHNER E.R., GUNSOLUS J.M., POWERS J.F. : "Belladonna" poisonning confused with botulism. J.A.M.A., 201, 695-696, 28 Aug. 1967.

57) EMILE-ZOLA F. : Formes mortelles du botulisme. Thèse, Paris, 1945.

58) FEY H., STOLL C., STAHELIN H., WISEMANN E. : Resultate aktiver botulinus schutzimpfungen. Path. Microbiol, 25 : 766-770, 1962.

59) FEX S., SONESSON B., THESLEFF S. and JIRINA ZELENA : Nerve Implants in botulinum poisoned mammalian muscle. J. Physiol., 84, 872-882, Jun. 1966.

60) FORSTER : in KAYSER : Physiologie, 3 tomes. Paris. Ed. Med. Flammarion, p. 7-255. t. II, 1101, p. 1963.

61) FREJAVILLE J.P., GERVAIS P., LE POITEVIN (Mlle), ROCHEFORT H., FOURNIER et GAULTIER : Sur un cas d'intoxication botulinique. Presse Méd., 73, 1041-1042, 10 avr. 1965.

62) GERBAUT P., HELLUY J.R., LORRAIN J., PAUL A., BURDIN J.C., JEANDIN F. : A propos d'une épidémie de six cas de botulisme. Rev. Méd. Nancy, 84, 934-940, oct. 1959.

63) GOSSWEILER N. : Uber die Wirkung von succinodinitril auf den mit curare und botulinus toxin "A". Arch. Exp. Path. Pharmak., 231, 286-291, 1957.

64) GOSSWEILER N. : Die Schutzwirkung der dinitrile gegen vergiftung mit botulinus toxin "A". Arch. Exp. Path. Pharmak., 231, 279-285, 1957.

65) GOULON M., DAMOISEAU B., RAPIN M., POCIDALO J.J. : Conceptions actuelles du traitement des troubles respiratoires d'origine neurologique chez l'adulte. Rev. Prat., t.VI, n° 1, 965-968, 1956.

66) GROMAKOVSKAJA : Participation nerveuse réflexe dans la pathogénie de l'intoxication de la toxine botulique dans le sinus carotidien. Bull. Inst. Pasteur, 55, 2459, 1957 (résumé de PREVOT), Byoulletene Eksp. Biol. Med., 8, 27-30, 1956 (Russe).

67) GUILLAUME M., KREGUER A., GEOFFROY M. : Action de divers sérums sur des toxines botuliques. Ann. Inst. Pasteur. Paris, 88 (2), 153-169, Fév. 1955.

68) GUILLAUME M., KREGUEUER A., GEOFFROY M. : Notes sur quelques propriétés de toxines engendrées par différents types de clostridium botulinum. Ann. Inst. Pasteur, 88, 44-59, janv. 1955.

69) GUILLEDROIT, GIBAULT R. : A propos de deux cas de botulisme. Bull. Soc. Ophtal. Franç., 64, 588-590, mai-juin 1964.

70) GUYTON A.C., McDONALD M.A. : Physiology of botulinus toxin. Arch. Neurol. and Psych., 57 (5), 579-592, 1947 (°).

71) HALL I.C. : Occurence of bacillus botulinus A and B, in accidental wounds. J. Bact., 50, 213-217, Aug. 1945.

72) HAMBURGER J. : Techniques de réanimation médicale et de contrôle de l'équilibre humoral en Médecine d'Urgence, 3° éd., 470 p., Paris, Flammarion, 1961.

73) HAMPSON C.R. : A case of probable botulism due to wound infection. J. Bact., 61, 647-650, may 1951.

74) HECKLY R.J., HILDEBRAND G.J., LAMANNA C. : On the size of the toxic particle passing the intestinal barrier in botulism. J. Exper. Med., III, 745-759, 1960.

75) HILL O.W., CHESNEY J. : Botulism an ever present menace. A report of three simultaneous cases due to type E. Review of the pediatric aspects and treatment. Clinical Pediatrics (Philad.), 5, 554-559, sept. 1966.

76) IMMEL E., TILLING W. : Zur Klinik des Botulismus. Aertzl. Forsch., 19, 15-19, 65.

77) The most deadly poison. J.A.M.A., 187, 530, 15 feb. 1964.

78) JOIRIS E., QUINET L. : Diagnostic post-mortem de l'intoxication botulinique. Arch. belg. Med. Sociale, 10 (10), 483-485, dec. 1952.

79) JOSEFSSON J.A., THESLEFF S. : Electromyographic findings in experimental botulinum intoxication. Acta Physiol. Scand., 51, 163-168, Feb.-Mar. 1961.

80) JOUASSET D. : Valeur des signes cliniques pour la conduite de la ventilation artificielle en chirurgie avec l'appareil d'Engström. Thèse Paris, Impr. 1957, Ed. Vigot, Paris n° 827. 1957.

81) KATIC R.V., KATIC D.V., TRAILOV Z. : Possibilité d'emploi du vaccin bivalent contre le botulisme et le tétanos. Rev. Immun. Paris, 22 (1-2), 51-7, janv. Mars 1958.

82) KATIC R.V. : Ergebnisse unserer Laboratoriumsuntersuchungen über die Pathogenesis des durch Cl. Botulini (B) hervorgeruferen Botulismus. Wien. Klin. Wschr., 69 (12), 211-213, 22 Mars 1957.

83) KOENIG M.G., SPICKARD, ANDERSON, CARDELLA, MATTEO A. and ROGERS D.E. : Clinical and Laboratorie observations on type E botulism in Man. Medicine, 43, 517-545, 1964.

84) KOENIG M.G., DRUTZ D.J., MUSHLIN A.I., SCHAFFNER W. and ROGERS D.E. : type E botulism in man. Amer. J. Med., 42, 208-219, Feb. 1967.

85) KOUTUNOVITCH : Biologie du botulisme. Bull. Inst. Pasteur, 56, 1-64, 1958. Journ. Epidémiologie, Microbiologie et Immunologie de Moscou, 1957.

86) KREPLER P., PIRINGER W.A., WEINGARTEN K. : Botulism bei Kindern. Wien. Klin. Wschr., 75, 541-547, 5 Jul. 1963.

87) KROON T.A.J. : Utilité d'un diagramme pH-pCO^2 pour l'étude de l'équilibre acido-basique en physiopathologie respiratoire. Rev. Med. Nancy, 84, 130-131, 59.

88) LAMANNA C. : The most moisonous poison. Science, 130, 763-772, 25 sept. 1959.

89) LAMANNA C., JENSEN W.I., BROSS I.D.J. : Body weigh as factor in response of mice to botulinal toxins. Am. J. Hyg., 62, 21-28, July 1955.

90) LARCAN A. : Le traitement de quelques comas toxiques. Rev. Med. Nancy, 84, 27-30.

91) LARCAN A., HURIET C. et KRESS G. : Les indications du THAM en néphrologie. J. Urologie et Nephrologie, 69, 623-627, 1963.

92) LARCAN P. et VERT P. : L'acidose et l'alcalose métaboliques. Rev. Méd. Nancy, 84, 325-397, 1959.

93) LASSEN H.C.A. : L'épidémie de poliomyélite en 1952 à Copenhague avec insuffisance respiratoire et paralysie de la déglutition. Presse Méd., 81 (1), 667, 1953.

94) LEGROUX R., BINET, JERAMEC C., LEVADITI C., POUTANEL : Réactions respiratoires dans le botulisme aigu expérimental. Rapport à l'Académie des Sciences, Séance du 31 mai 1944.

95) LEGROUX R., JERAMEC C., LEVADITI J.C. : Le botulisme en France pendant l'occupation (1940-1944). Presse Méd., 55, 109-110, 1947.

96) LEGROUX R., JERAMEC C., LEVADITI J.C. : Traitement du botulisme aigu expérimental au moyen de la sérothérapie et du poumon d'acier. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, n° 25 à 40, 432-433, 1944.

96) LODENKAMPER H., DURCHSCHLAG G. : Ztschr. Hyg., 135, 439-447, 1952.

97) MAGLADERY J.W., Mc DOUGALL D.B. : Electrophysiological studies of nerve and reflexe activity in normal man : identification of certain reflexes in E.M.G. and conduction velocity of peripheral nerve fibers. Bull. Johns. Hopkins Hosp., 86, 265-290, 1950 (°).

98) MANTZ J.M. et OTTENI J.C. : Traitement actuel du tetanos. Strasbourg Méd. t. 16, n° 1, 32-40, janv. 1965.

99) MANTZ J.M., OTTENI J.C. et HASSELMANN J.P. : Le THAM, propriétés, indications générales. Strasbourg Méd., t. 18, n° 3, 211-216, Mars 67.

100) MARION P. : La réanimation cardiaque. Rev. Prat., t. II, n° 26, 1721-1723, 1952.

101) MENGUS M. : Le traitement des paralysies respiratoires d'origine spinale et d'origine bulbaire. Strasbourg Méd., n° 1, 60-67, 1960.

102) MASLOV O.K. : A case of combined treatment of severe botulism using controlled respiration. Soviet Med., 27, 139, Jun. 1963 (Russe)(°).

103) MERCKER H. : Pharmakologische Gesichtspunkte der Botulinus Intoxication. Deutsch. Med. Wschr., 81 (30), 1204-1205, 1956.

104) MEYER K.F. : Status of botulismus as World Health Problem. Bull. World Health Org., 15, 281-298, 1956.

105) MIKHAYLOV V.V. : Site of action of toxin on interneuronal connections of spinal cord. Study of spinal reflexes. Arkh. pat., t.4, n° 18, 29-34, 1956 (Russe).

106) MIKHAILOV V.V. : On the mechanism of respiratory paralysis in botulism, tetanus and diphteria. Bull. Eksp. Biol. Med., 57, 36-40, jan. 1964 (Russe)(°).

107) MINERVIN S.M. : The results of continual study of botulism. Journ. Microbiologie, Epidémiologie, Immunologie de Moscou, n° 10, 30-35, 1957. Bull. Inst. Pasteur, n° 56, 1464, 1958.

108) MOLLARET P. et AUBRY M. : Sur les difficultés du diagnostic différentiel entre botulisme et paralysie diphtérique. Identité de l'atteinte éventuelle de l'oesophage. Rev. Neurol., 76, 82-85, Mars-avril 1944.

109) MOUQUIN, BASTIN, LEFEVRE : Un cas de guérison de botulisme aigu grave traité par la respiration artificielle (poumon d'acier). N° 25 à 40, 430-432, 1944.

110) MOUREAU P., DODINVAL P., DODINVAL-VERSIE J., FISSETTE J., MAUHIN J. : Intoxication par le thallium et botulisme. Ann. Med. Belg.(Paris), 44, 307-314, Juill.-Août 1964.

111) NAKAMURA Y., IIDA, SAEKI K. : Type E botulism in Hokkaïdo, Japan. Jap. J. M. Sc. and Biol., 9, 45-58, Apr. 1956. Bull. Inst. Pasteur, n° 55, 2456, 1957.

112) NAKAMURA Y. : Botulism in Japan. Jap. J. Med. Sci. Biol., 16, 304-305, oct. 1963.

113) Human Botulism. Nutr. Rev., 22, 159, may 1964.

114) ORTON H.B. : Tracheostomy in botulism and residual poliomyelitis. Ann. Otol. Rhin. and Laryng., 60, 485-495, Jun. 1951.

115) OSHEROFF B.J. : Status of botulism in the United States. Public. Health Resp., 79, 871-878, oct. 1964.

116) OTTENI J.C. : Contribution à l'étude du tétanos. A propos de 48 observations. Thèse, Strasbourg 1965.

117) PEDERSEN J. and CHRISTENSEN A. : Shock in botulism treated with dextran and blood. Lancet, 2, 560-562, 20 sept. 1952.

118) PETERSEN I., BROMAN A.M. : Electromyographic findings in a case of botulism. Nord. Med., 65, 259-261, 23 feb. 1961 (Sw.) (°).

119) PETTY C.S. : Botulism : the disease and the toxin. Amer. J. Med. Sci., 249, 345-359, Mar. 1965.

120) PLAINFOSSE B., POCIDALO J.J., GOULON M., RAPIN M. et LISSAC J. : Réanimation respiratoire et encombrement bronchopulmonaire (Physiopathologie et traitement). Rev. Prat., t. IX, n° 1, 33-44, 1959.

121) PODESTA J.J., FONSECA R., BLASCO A., RONCORONI A.J. : Assistencia respiratoria en el botulismo. Rev. Asoc. Med. Argent., 74, 459-467, Ag. 1960.

122) POPOVA L.M. : Pathogenesis and treatment of respiratory disorders in botulism. Klin. Med. (Moskva), 42, 83-87 Feb. 1964, (Russe) (°).

123) PREVOT A.R., SILLIOC R. : Une énigme biologique : la résistance du chat au botulisme. Ann. Inst. Pasteur, 89, 354-357, sept. 1955.

124) PREVOT A.R. : Nouveaux cas de botulisme humain d'origine pisciaire. Résultats du traitement par l'anatoxine E. Bull. Acad. Nat. Med., t. 136, n° 35 et 36, 663-664, 1952.

125) PREVOT A.R., HUET M., THEVENARD A. : Second cas français de botulisme humain d'origine pisciaire. Bull. Acad. Nat. Med., t.136, 323-324, 20-27, mai 1952.

126) PREVOT A.R., BRYGOO E.R., SILLIOC R. : Action de la cortisone sur l'immunisation du lapin par l'anatoxine botulique B. Ann. Inst. Pasteur Paris, 85 (2), 255-257, août 1953.

127) RAMBERT P. et EMILE-ZOLA F. : Les formes mortelles du botulisme. Presse Méd., 54, 486-487, 20 Juill. 1946.

128) RAPIN M. : La trachéotomie en réanimation médicale. Presse Méd., 65, n° 22, 496-499, 1957, 16 mars 1957.

129) RAPIN M., GOULON M., AMIEL C. : La réanimation respiratoire dans le traitement de l'insuffisance respiratoire aiguë. Rev. Prat., t. X, n° 28, 3033-3041, 1960.

130) RASZEJA B. : Case of recurrent botulism. Polski Tygod. Lek., 9 (37), 1204-1205, 13 sept. 1954 (Pol.) (°).

131) RAVINA A., DREYFUS G. : Deux cas de botulisme traités et guéris par l'anatoxine et le sérum antibotulinique. Presse Méd., 44, 1379-1380, 29 août 1936.

132) RICE D.B. : Botulism and tick paralysis in differential diagnosis of acute bulbar poliomyelitis. J. Pediat., 34, 716-719, Jun. 1949.

133) RIMBAUD L. : Précis de Neurologie, 6° éd., 1186 p. Paris, Douin G. & Cie, 1957.

134) RISER M., GERAUD J., ENJALBERT E., LACAPERE J. : A propos de deux cas de polio-encéphalite botulinique. Rev. otoneuropath. Paris, 25 (6), 388-389, Aug.-sept. 1953.

135) ROGERS D.E. : Botulism, vintage 1963. Ann. Intern. Med., 61, 581-588. Sept. 1964.

136) ROGERS D.E. : Clinical and laboratory manifestations of type E botulism in man. Trans. Ass. Amer. Physicians, 77, 135-144, 1964.

137) RULNJEVIC J., SVARA V. : Modern therapy of respiratory insufficiency in botulism. Lijecn. Vjesn., 82 : 719-724, Sept.-oct. 1960 (Ser.) (°).

138) RYCKNER G. : Le botulisme. Le Concours Médical, 20 -VIII, 27-VIII, 3-IX, 87° année n° 34-35-36, 5169-5174, 1966.

139) SADOUL P., LACOSTE J., SAUNIER C. et BEYLSTEIN M. : Surveillance clinique et biologique de la réanimation respiratoire. Rev. Prat., t.X, n° 28, 3061-3075.

140) SADOUL P. et SAUNIER C. : L'équilibre acido-basique en pathologie respiratoire. Rev. Med. Nancy, 84, 557-606, 1959.

141) SARIC R., CASTAING R., CHEVAIS R., GILLARDEAU G., GERMOUTY J., BOITOUZET P. : Les facteurs de gravité dans le botulisme. (Déductions thérapeutiques). J. Med. Bordeaux, 138, 903-910, Juill. 1961.

142) SCHWARTZ J., CHAMPY M., MULLER J. : Récidive de botulisme six ans après une première atteinte. Paralysie oesophagienne. Strasbourg Med., t. 4, n° 6, 355-360, 1953.

143) SINITSYN V.A. : Utilization of the indirect hemagglutination reaction for indication of botulism toxins. Part. II) Modification of the method of indirect hemagglutination reaction and its comparative evaluation with various tests used for detection of botulism toxins. Zh. Mikrobiol., 31, 102-107. Apr. 1960 (Russe) (°).

144) SKULBERG A. : Type E botulism. T. Norsk. Laegeforen, 84, 336-337, 15 feb. 1964 (Nor.) (°).

145) STEFANOVIC B., STEFANOVIC P., MIJOVIC R. : Trachéotomie dans le botulisme. Ann. otolar. Par. , 76, (1-2), 82-85, janv.-Fevr.1959.

146) STOVER J.H. Jr., FINGERMANN M., FORESTER R.H. : Botulinum toxin and motor end plate. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 84, 146-147, oct. 1953.

147) SUMI W.T. : Botulism treated with tracheotomy and respirator. California N., 81 (4), 283-284, oct. 1954.

148) SUTHERLAND H.P. : Report of a case of botulinus poisoning. J.A.M.A., 172, 1266-1268, 19 mar. 1960.

149) TERRY L.L. : Botulism. J.A.M.A., 188, 329, 1964.

150) THATCHER F.S. : Food-borne bacterial toxins. Canad. Med. Ass. J., 94, 582-590, 19 mar. 1966.

151) THESLEFF S. : Supersensitivity of skeletal muscle produced by botulinum toxin. J. Physio., 151, 598-607, 1960.

152) THIEBAUT F., METZGER O., ISRAEL L. : Manifestations oculaires du botulisme. Rev. Otoneur. Par., 27 (4), 238-240, 1955.

153) THIEFFRY St., MARTIN Ch. (Mme), ARTHUIS M. : Sur 170 cas de poliomyélite respiratoire traités à l'hôpital des Enfants Malades de 1950 à 1957. Bull. de l'Acad. de Médecine, 3° série, 142, 933-941, 1958.

154) TORDA C., WOLFF H.G. : Mechanism of paralysis resulting from toxin ; action of toxin on acetylcholine synthesis and on striated muscle. J. Pharmacol. and Exper. Therap., 89, 320-324, Apr. 1947.

155) TOSCHENKO E.G. : Use of apparatus artificial respiration in the treatment of a patient with a severe form of botulism. Klin. Med, (Moskva), 43, 143-145, aug. 1954, (Russe) (°).

156) TYLER H.R. : Botulinus toxin : effect on the central nervous system of man. Science, 139, 847-848, 1 Mar. 1963.

157) TYLER H.R. : Physiological studies in botulism. Trans. Amer. Neurol. Ass., 88, 285-286, 1963.

158) TYLER H.R. : Physiological observations in human botulism. Arch. Neurology, 9 (6), 661-670, 1963.

159) TYLER H.R. : Pathology of the neuro-muscular apparatus in botulism. Arch. Path. (Chicago), 76 : 55-59. Jul. 1963.

160) VITTOZ A.L. : Des frontières du botulisme. Thèse. Paris, 1944, n° 76.

161) WARTER J., MANTZ J.M., STORCK D., HAMANN B. : Intérêt des mesures spirographiques au cours des comas barbituriques. Strasbourg Méd. t.16, n° 1, 1-10, janv. 1965.

162) WATSON W.E. : Treatment of botulism with special reference to specific antitoxin and respiration from survey of 16 cases. North. Med., 38, 382-387, oct. 1939.

163) WEINBERG M., GOY : Vaccination anti-botulinique par voie sous-cutanée et per os. Compte rendu Soc. de biol., Paris, 93, 430-432, 17 juill. 1925 (°).

164) WHITTAKER R.L. : Botulism, type E, report of eight simultaneous cases. Ann. Intern. Med., 61, 448-454, sept. 1964 (°).

165) WORMS G., GAUD : Paralysie de l'oesophage dans le botulisme. Bull. d'oto-rhino-laryng., Paris, 30, 1-9, 1923 (°).

166) ZACKS S.I., METZGER J.F., SMITH C.W., BLUMBERG J.M. : Localization of ferritin labelled botulinum toxin in the neuro-muscular junction of the mouse. J. Neuro.path. exp. Neurol., 21, 610-633, 1962.

167) ZLATOGOROFF S.I., SOLOVIEV M.N. : Botulism in union of Socialist Soviet Republics. J.A.M.A., 88, 2024-2025, 25 Jun. 1927.

TABLE DES MATIERES

Pages

PREAMBULE 1
OBSERVATIONS DE MALADES 2
I - HISTORIQUE ET INTERET ACTUEL DU BOTULISME 39
Historique. Les termes. La période obscure. La découverte de Van Ermengem 39
L'ichtyosisme russe 40
Intérêt actuel 41
Fréquence, Répartition, Gravité 41
Notions nouvelles 43
Les progrès de la Réanimation neuro-respiratoire 44
II - RAPPEL BACTERIOLOGIQUE 46
Bacille, sa description, les toxines 46
Le Bacille botulinique 46
Les six types de toxine 46
Types A et B 47
Types C et D 48
Type E 51
Type F 52
Caractères principaux des différents types 54
Propriétés biochimiques des spores et toxines 55
Propriétés des toxines et de leurs formes mutantes 55
Hémolysine et hémagglutinine 57
Neutralisations croisées 58
Notions de toxicité dans le botulisme 60
Composition chimique de la toxine 60
Causes de la toxicité 61
Variations de toxicité 61
Suivant le type 61
Suivant la porte d'entrée 64
Suivant d'autres facteurs 65
.Potentialisation de la toxine E et trypsine 65
.. Potentialisation de la toxine type E 65
.. Trypsine et autres types de toxines 66
.La température 67
.. Thermorésistance des spores 67
.. Thermolabilité des toxines 68
.Le pH 69
.Les sels et colloïdes 70
.La saumure 71
.L'alcool 71
Suivant le sujet atteint 72
.Types toxiniques et espèces touchées 72

Pages

.Poids de l'individu. Homme ou animal 72
.Toxicité et terminaisons nerveuses 72
III - ABSORPTION DE LA TOXINE 74
Absorption intestinale 74
Où a lieu cette absorption ? 74
Comment a-t-elle lieu ? 76
La toxine : la dualité de son origine 78
Production de toxine par les bactéries 80
TOXICITE ET INCUBATION 81
IV - MECANISME D'ACTION DE LA TOXINE NEUROTROPE 83
Historiquement 83
1° théorie : action directe sur le système nerveux 84
2° théorie : action sur le système vasculaire du syst.nerveux 84
3° théorie : action périphériques aux jonctions neuro-motrices 85
Action de la toxine à la jonction neuro-motrice 85
Histophysiologie de la plaque motrice 86
(Les faiblesses des théories précédentes) 89
Electivité de la toxine botulique 91
Pour le système cholinergique 91
Pour la plaque motrice 92
Mode d'action de la toxine botulique 94
Différences avec d'autres affections ou poisons de la transmissions nerf-muscle 95
.L'atropine et la belladone 95
.Le curare 96
.La myasthénie 101
(La fatigue musculaire du botulisme) 103
Schéma de Podesta et collaborateurs 105
Toxine botulique et acetylcholine 106
.Toxine et métabolisme de l'acétylcholine 106
.Toxine et libération d'acétylcholine 107
Hypothèses sur le point d'attaque précis, pré-synaptique de la toxine 110
Histologie de la jonction neuromotrice affectée 111
Conclusion 112
Action périphérique de la toxine autre qu'à la jonction neuromotrice 113
Action directe de la toxine sur le muscle 113
Action directe de la toxine sur le nerf 114
Action centrale de la toxine botulique 115
Action complexe de la toxine botulique 116
V - SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE DU BOTULISME 118
Anamnèse 118
Signes cliniques 119
Incubation 119
Extension 120

Pages

Période d'état 121
Atteinte oculaire 121
Atteinte bucco-pharyngée 123
Paralysie oesophago-gastro-intestinale 124
Paralysie des membres 125
Paralysie ou parésie vésicale 125
Troubles divers 126
Diagnostic clinique du botulisme 126
Complications 127
Complications infectieuses 127
Complications respiratoires 128
Rappel physiologique de la respiration 128
.Appareil d'exécution 129
.Appareil de commande 129
Causes de l'insuffisance respiratoire 130
.Encombrement des voies aériennes supérieures 130
.Atteinte pulmonaire 130
.Paralysie de l'appareil d'exécution 131
.Paralysie des centres de commande 131
Complications cardio-vasculaires 132
Particularités de l'accident respiratoire 133
Formes cliniques 135
Suivant l'intensité des symptômes 135
Suivant l'étiologie 136
(Suivant la toxine et l'aliment responsable) 138
Suivant le terrain 139
.Grossesse 139
.Antécédent exceptionnel de botulisme 140
.et problèmes d'immunité 140
.Associations avec diverses pathologies 143
Suivant l'évolution 143
Facteurs de gravité dans le botulisme 145
Causes de mort 145
Symptômes de mauvaise augure 146
Diagnostic différentiel 147
Les toxi-infections 147
Les autres intoxications 148
Les affections à virus neurotrope 152
Autres affections neurologiques ou psychiatriques 154
Troubles divers 154
Diagnostic par examens complémentaires 155
Chez le malade 155
.par ECG 155
.par EMG 156
.par EEG 157
.par examens de laboratoire 157
de routine 157
spécifiques 158
Post-mortem 161

Pages

Autres méthodes de diagnostic 162
Systèmes biologiques sensibles 162
Indice phagocytaire 163
Hémagglutination 164
Anticorps fluorescents 165
Autres techniques 165
VI - PROPHYLAXIE DU BOTULISME 166
VII - TRAITEMENT DU BOTULISME 170
Avant les complications 170
Sérothérapie 171
Anatoxithérapie 175
Techniques et médications diverses 177
Lors des complications 179
Historique 179
Réanimation d'urgence 182
Réanimation de longue haleine 183
Particularités de la réanimation ici 184
Perspectives d'avenir 185
CONCLUSION 187
BIBLIOGRAPHIE ..... I à XIII

Table des matières.

TYLER, cependant, en 1963, cite les statistiques encourageantes de VELIKANOV et KOLESNIKOVA, qui rapportèrent 227 cas de botulisme en Russie. Parmi ceux-ci, 146 furent soignés avec du sérum et les autres non. Dans le premier groupe, la mortalité était de 18 %, tandis que dans le second groupe, elle fut de 93 %. "Dans deux cas très sévères, il fut administré par voie intra-spinale avec des résultats remarquables".

TYLER nous remet en mémoire également un moyen de retarder la fixation de la toxine sur les tissus afin de donner ainsi une plus grande marge d'action à l'antitoxine : la morphine et l'anesthésie dont on a espéré aussi qu'elles contrecarrent en plus l'action centrale possible de la toxine botulique.

KOENIG, en 1964, constate que l'antitoxine A chez des animaux de laboratoire ou des malades victimes du botulisme A ne change rien à l'évolution si elle est donnée une fois que les signes cliniques sont apparus. Par contre, il n'en est plus de même avec le type E. L'amélioration est obtenue dans ce cas malgré le fait que la sérothérapie ait lieu après déclenchement de la maladie. La toxine E resterait plus longtemps dans le sang avant de se fixer ce qui explique une efficacité plus prolongée de l'antitoxine. Cette antitoxine n'a, en effet, pas le pouvoir de déplacer la toxine fixée.

PETTY, en 1965, rappelle à ce propos les succès de DOLMAN et IIDA traitant par l'antitoxine E des cas de botulisme E : le taux de mortalité tomberait de 29 % à 3 %. L'existence d'un sérum polyvalent A, B, E, F existant particulièrement en Norvège nous est également rappelée.

On a tenté d'améliorer l'efficacité de cette thérapeutique en l'apportant par des voies plus originales que la classique sous-cutanée ou éventuellement intra-musculaire ou intra-veineuse.

Modes d'administration nouvellement tentés (d'après le plan de PETTY).

Des tentatives ont été entreprises avec des succès variables :

L'administration entérale. - Les chercheurs soviétiques n'écartant pas la possibilité d'une toxi-infection et dans le but de neutraliser une toxine soit formée par les germes dans l'intestin, soit traversant lentement la barrière intestinale, ont imaginé une instillation intra-duodénale, de l'antitoxine. PETTY cite HOLZER qui aurait commenté ces méthodes.

L'administration intra-spinale. - Son idée directrice est de combattre l'action centrale de la toxine. Nous l'avons déjà mentionnée à propos de statistiques de TYLER sur la sérothérapie et ses résultats. DEROBERT juge cette méthode dangereuse cependant et de peu de résultats. BARNA et TIMAFY utilisent cependant en 1961 la voie intra-rachidienne avec succès.

L'administration intra-oculaire. - BURGER (cité par PETTY) suggère une instillation de sérum anti-toxique spécifique dans la chambre antérieure de l'oeil.

Voies normales, voies exceptionnelles, quels sont les dangers du sérum ?

Complications et dangers de la sérothérapie

La complication la plus fréquente est l'allergie dont nous avons deux exemplaires parmi nos cas. Quand on se souvient de la symptomatologie des accidents alimentaires allergiques tels que les décrivent LODENKAMPER et DURSCHLAG, quand on sait l'association possible d'une réaction allergique alimentaire et d'un botulisme, on comprend la gravité d'une réaction allergique surajoutée, malencontreusement apportée par le désir de guérir un malade. La possibilité d'un choc allergique chez un malade déjà menacé de cet accident pour d'autres raisons ou , par exemple, d'un oedème de la glotte chez quelqu'un dont les voies aériennes supérieures sont déjà encombrées, sont

des risques à ne pas négliger.

La surveillance constante, la méthode de BESREDKA, les anti-allergiques courants et l'interruption du sérum si nécessaire, sont les meilleurs moyens d'éviter un accident fâcheux.

En fin de compte, a-t-on le droit de prendre ce risque ?

La sérothérapie est-elle utile ou inutile ?

D'après ce que nous savons maintenant, nous pouvons nous passer de la sérothérapie dans les cas bénins comme chez certains de nos malades mentionnés.

Dans les cas graves, instituée précocément, avec toute précaution utile, elle ne peut faire de tort d'autant plus que nous n'avons pas exclu de façon formelle une dualité d'origine de la toxine, soit une toxine sinon formée dans l'intestin, tout au moins préformée et étant absorbée peu à peu dans certains cas.

Il a en tout cas été prouvé de façon formelle que la sérothérapie est bénéfique dans les cas de botulisme E.

Anatoxithérapie

Certains la jugent inutile dans une maladie où tout est joué en "un coup". D'autres vont même jusqu'à la juger nuisible et ôtant de sa valeur à l'immunité passive de la sérothérapie. Cependant, l'expérience montre que l'association de ces deux thérapeutiques spécifiques est judicieuse pour faire acquérir au patient en plus de l'immunité passive immédiate une immunité plus lente à s'installer mais plus durable. C'est naturellement une anatoxine du type correspondant qu'il faut employer.

LEGROUX et JERAMEC conseillaient trois injections : un ml dix minutes avant la première injection de sérum, une dose double huit jours

après la cessation de la sérothérapie et une troisième dose égale à la deuxième injectée un mois après la seconde. Dans les cas légers, une injection tous les quinze jours. RYCKNER conseille dans la séro-anatoxithérapie d'agir ainsi :
d'abord, vaccination par une injection sous-cutanée d'anatoxine A + B dans la fosse sous-épineuse et dans une région éloignée, la sérothérapie par 40 ml, moitié intra-musculaire moitié sous-cutanée de sérum A + B fourni par l'Institut Pasteur, les injections sous-cutanées de sérum A + B puis du type correspondant à la toxine seront poursuivies à la même dose un jour sur deux jusqu'à amendement de la symptomatologie. Une deuxième et une troisième injections de 2 ml d'anatoxine seront faites les 3° et 12° jours. L'association fer et manganèse favoriserait la sérothérapie. Pour les cas légers, faire simplement 1, 2 et 3 ml d'anatoxine, respectivement les 1°, 3° et 12° jours ...

Nous avons eu une façon de procéder légèrement différente dans nos cas.

Comment agit une anatoxithérapie ? Comment juge-t-on de son efficacité ?

Pour MM. THIEBAUT, METZGER, ISRAEL tout traitement spécifique qu'il s'agisse de sérum ou d'anatoxine est parfaitement inutile.

BOITOUZET nous rappelle que comme pour le sérum, elle serait surtout utile avec le type E et pour les mêmes raisons : PREVOT aurait eu des évolutions écourtées par ce traitement.

FEY, STOLL, STAHELIN, WISEMAN déterminant la présence d'anticorps chez des sujets vaccinés en concluent qu'il y a réelle protection de l'indiviu.

Nous avons cependant déjà vu, au chapitre de l'immunité, qu'on ne doit pas espérer une immunité prolongée par une telle vaccination.

En conclusion, l'anatoxine nous paraît le traitement spécifique de choix dans les formes bénignes où elle peut suffire et doit être pratiquée en association avec le sérum dans les autres cas, particulièrement le type E.

Qu'une telle vaccination empêche une récidive chez l'homme est douteux et n'a encore jamais été démontré vu la rareté de ces cas.

Charnière entre le traitement spécifique et le traitement non spécifique des complications, nous consacrerons maintenant un chapitre à des techniques et médications diverses d'ambition plus modeste, mais parfois intéressantes, tant dans leurs résultats que dans leur principe.

Techniques et médications diverses

Eliminer la toxine de l'organisme : est, naturellement, la première idée qui vient à l'esprit comme devant tout empoisonnement quel qu'il soit.

Le lavage d'estomac s'il est possible ou éventuellement des purgatifs ont été préconisés. Le danger de laisser des germes dans l'intestin comme le mentionnait déjà DICKSON, en 1927, conduit à lutter contre la constipation par des laxatifs comme la prostigmine. S'ils échouent, un lavement évacuateur est indiqué. L'alcalinisation du contenu gastrique a été conseillée.

LEGROUX écrivait "enfin, l'expérimentation nous ayant montré que la toxine botulique demeure dans le sang avant de s'éliminer en partie dans les urines, il serait indiqué dans les formes graves, de pratiquer dès le diagnostic posé, une abondante saignée de l'ordre d'un litre suivie immédiatement d'une transfusion de plasma". Cette saignée, nous ne l'avons plus retrouvée dans les thérapeutiques actuelles de la maladie.

Les antibiotiques sont-ils d'un appoint utile ? Si l'on croit à la théorie toxi-infectieuse soit à la multiplication des germes dans l'intestin, il est en effet bon de vouloir tuer ceux-ci en principe. En fait, nous avons constaté que lors de leur destruction et autolyse, les germes libèrent au maximum la toxine. D'où le danger de l'antibiothérapie qu'il ne faut réserver qu'aux cas ou la surinfection est manifeste et dangereuse pour le malade.

Et les corticoïdes ? Nous pouvons constater la large part de la corticothérapie dans les cas hospitalisés au Service de réanimation en particulier. On comprend l'intérêt de la corticothérapie, sa valeur anti-inflammatoire lors de perfusions continues ou encore ses propriétés anti-allergiques lors d'une sérothérapie massive. Mais la cortisone ne nuit-elle pas d'autre part à l'efficacité du traitement spécifique, déjà discutée qui plus est ?

PREVOT, BRYGOO et SILLIOC, en 1953, ont mesuré la montée des anticorps chez le lapin au cours de l'hyperimmunisation par l'anatoxine. Elle est très lente. Ils ont essayé de l'accélérer par la cortisone et les résultats ont été au contraire défavorables ; ils ne purent obtenir les titres élevés vus chez les témoins. Après l'injection de rappel, les titres antitoxiques des animaux ayant reçu de la cortisone subissent la remontée classique mais moins élevée.

En conclusion, la cortisone n'est pas à recommander comme adjuvant dans le traitement du botulisme par l'anatoxithérapie.

Des théories physiopathologiques sur la jonction neuro-musculaire, que peut-on espérer en pratique ? Aucun résultat fructueux n'a pu être obtenu par l'injection d'acétylcholine qui paraîtrait le traitement le plus logique et l'on comprend pourquoi nous avons conclu à ce propos que la toxine n'empêche pas l'acétylcholine de se libérer : elle empêche simplement l'impulsion nerveuse de se propager jusqu'aux zones de libération d'acétyl-

choline. L'arrêt de l'impulsion nerveuse à un niveau précis, très distal, nous paraît le phénomène fondamental du botulisme bien plus que la diminution du taux d'acétylcholine, quelque soit son mécanisme.

LORS DES COMPLICATIONS

L'histoire de la maladie de Ri... M., comme celle d'Antoine, sont particulièrement significatives des risques graves que peut faire courir une telle maladie et des moyens les plus modernes nécessaires pour sauver la vie de ces intoxiqués. Nous avons énuméré précédemment les principales complications. Nous savons le danger de l'arrêt cardio-respiratoire et admettons que l'asphyxie est la cause de mort la plus fréquente donc un phénomène qu'il faut éviter à tout prix. De longue date a germé l'idée d'une réanimation surtout respiratoire dans cette maladie mystérieuse réagissant de façon trop souvent décevante à la séro-anatoxithérapie.

En 1923, EDMONDS et LONG insistèrent sur le fait que l'arrêt respiratoire chez l'animal était d'origine périphérique et pouvait être pallié. Ils furent frappés par l'incident au cours duquel un de leurs expérimentateurs posant la main sur la poitrine d'un animal intoxiqué, cette faible pression suffit à entraîner l'arrêt respiratoire. Ils instituèrent une respiration artificielle d'abord par intubation puis au moyen d'une canule intra-trachéale reliée à un soufflet : la respiration reprenant d'abord grâce à ce moyen finit par se poursuivre seule sans aucune assistance. C'était démontrer expérimentalement la réversibilité d'un arrêt respiratoire dans le botulisme et cela conduisait à l'application clinique de la respiration artificielle dans les cas les plus graves, cependant, les appareils type Engström n'existaient pas encore.

DICKSON, en 1927, nota quant à lui l'importance du phénomène de

fatigue sur les muscles accessoires de la respiration particulièrement et voulut éviter au maximum de fatiguer le malade : pas d'examens superflus, pas de déplacement, un anesthésique ou un calmant ne déprimant pas le centre respiratoire dans la mesure du possible. Il rejoignait, en cela, les idées de BRONFENBRENNER et WEISS. Il fallut cependant attendre WATSON, en 1939, pour voir une application non seulement préventive mais curative des conclusions physiopathologiques. Dans seize cas de botulisme, il montra la nécessité du poumon d'acier associé à l'antitoxine spécifique.

En 1947, LEGROUX, JERAMEC, LEVADITI constatèrent que l'homme meurt par arrêt respiratoire et non par arrêt cardiaque lors d'une intoxication botulique grave. Les battements cardiaques persisteraient plusieurs heures. Ils en firent la démonstration chez l'animal : le coeur libéré du péricarde continue à battre de 2 à 22 heures.

Leurs premiers succès obtenus par des inhalations d'oxygène pur à l'animal, les conduisirent à se poser la question : la respiration artificielle continue, sans adjonction d'oxygène pur, peut-elle prolonger la vie de l'animal et même rendre possible la guérison du malade ? Ils expérimentèrent chez le lapin et le cobaye intoxiqués et leurs résultats furent concluants : survie de trois à quatre heures pour une dose qui tuait l'animal témoin en deux heures, de trente heures pour une dose qui serait mortelle en huit heures, enfin, de cinquante-six heures pour une dose tuant en vingt-huit heures.

"L'action conjuguée de la sérothérapie spécifique et de la respiration artificielle permet des survies de beaucoup supérieures à celles obtenues par l'une ou l'autre de ces deux thérapeutiques agissant séparément".

Cependant, ils ne purent empêcher la mort tardive.

Ils conseillèrent aux médecins d'adjoindre à la sérothérapie la respiration artificielle continue au cours des formes graves sans attendre l'apparition des premiers troubles qui peuvent se voir seulement quelques instants avant l'apnée terminale : l'expérience leur avait montré que quand le lapin intoxiqué est mis en poumon artificiel, après le

ralentissement de son rythme respiratoire, la respiration ne peut être rétablie.

Après les résultats de MOUQUIN et coll., ils précisèrent que la durée de séjour en poumon d'acier doit être guidée par l'importance de l'intoxication. Il faut donner le temps à l'organisme d'éliminer la toxine et de la neutraliser par l'antitoxine.

En effet, en 1944, MOUQUIN, BASTIN, LEFEVRE publièrent "un cas de guérison de botulisme aigu grave traité par la respiration artificielle (Poumon d'acier)". Ils pensaient qu'un tel cas se serait probablement terminé par le décès sans cette réanimation. En effet, celui-ci se présentait d'emblée avec une allure grave : courte incubation et ptosis apparus trente heures après l'ingestion.

En 1949, BOFENKAMP et PRIEST vont apporter un progrès considérable en réalisant la première trachéotomie dans une telle maladie. Ils guérissent un sujet ayant un encombrement des voies aériennes supérieures causant une insuffisance respiratoire renforcée par une atélectasie. La canule de trachéotomie était reliée à un appareil de respiration artificielle.

Depuis cette "première", le principe de la trachéotomie avec respirateur va gagner de plus en plus d'adeptes et s'améliorer dans sa technique.

La même année que BOFENKAMP, RICE publie un cas gravissime chez une fillette de dix ans où l'on crut d'abord à une poliomyélite bulbaire. L'atteinte simultanée de son père redressa le diagnostic. Cela se passait en fait en 1947, aucun rapport n'avait été trouvé dans la littérature de patient atteint de botulisme qui ait survécu après une paralysie complète du pharynx. Trachéotomisée, mise sous respirateur, bénéficiant d'un nursing soigneux et d'une surveillance de tous les instants, cette malade guérit. Neuf mois après son hospitalisation, elle roulait à bicyclette, jouait, ne mettait de lunettes que pour lire.

En 1951, ORTON publie à son tour une guérison par trachéotomie pratiquée chez un de ses malades en 1948.

En 1952, une étape décisive est franchie par LASSEN, qui, à propos de l'épidémie de poliomyélite de Copenhague, codifie le traitement et énonce les règles fondamentales valables non seulement pour la poliomyélite bulbaire mais pour toute affection neuro-respiratoire.

En 1954, SUMI sauve un cas très grave (retenons qu'il avait ingéré une quantité minime de toxine ayant seulement goûté ...). Trachéotomie et quarante-quatre jours de respiration assistée redressent une situation désespérée.

En 1960, SUTHERLAND, dans un cas de paralysie complète des muscles respiratoires, maintient huit jours en respiration assistée son malade et le guérit.

En 1960, PODESTA et ses coll. publient une "assistance respiratoire dans le botulisme" et décrivent le cas que nous avons cité au chapitre de l'association botulisme et grossesse.

EADIE et MØLNER, en 1964, HILL et CHESNEY, en 1966, KOENIG, en 1967, publièrent des cas analogues.

Nous savons que cette liste n'est ni limitative, ni complète : en 1959, par exemple, STEFANOVIC B., STEFANOVIC P. et MIJOVIC publièrent aussi une trachéotomie dans le botulisme ; TOSCHENKO, en 1965, aussi parlait de l'usage de l'appareil de respiration artificielle dans les formes sévères.

Voyons donc les techniques actuelles :

Les traitements de Ri... M., et d'Antoine, nous donnent un aperçu quasi complet des méthodes utilisées. On pourrait y distinguer une réanimation d'urgence et une réanimation de longue haleine.

Réanimation d'urgence

Chez Ri...M., comme chez Antoine, il a fallu parer in extremis à un accident asphyxique par massage cardiaque et intubation trachéale avant

trachéotomie. Ri... M. ne meurt pas d'emblée et va durant presque trois mois nécessiter des soins constants qui ne purent malheureusement la sauver.

Réanimation de longue haleine

Dans no cas, comme dans ceux publiés depuis LASSEN, nous constatons l'usage exclusif de l'appareil d'Engström ou d'équivalents, plutôt que le Poumon d'Acier. Il semble que ce dernier appareil ne puisse avoir de grandes indications dans les formes graves de botulisme. On ne peut et on ne doit l'utiliser que dans les poumons secs, chez un malade dont les voies aériennes supérieures sont dégagées, ce qui est loin d'être le cas ici. Les mucosités desséchées, les croutes, les poussières qui encombrent le pharynx risqueraient d'être aspirées dans la trachée au moment de la dépression inspiratoire de l'appareil.

Les raison de préférer l'appareil d'Engström, ou, tout au moins, un respirateur à réglage volumétrique, sont nombreuses : parmi celles-ci il y a les contre-indications du poumon d'acier telles que nous venons de les citer et il y a les avantages propres d'une part à la trachéotomie, d'autre part à l'appareil d'Engström en lui-même. En effet, chez un malade dysphagique, la sonde à ballonnet (SJOBERG-ABOULKER) que l'on met en place, permet une alimentation sans risque de fausse route, ce qui est appréciable.

Quant à l'appareil, il présente l'avantage d'être à quatre temps : deux temps actifs séparés par deux temps passifs, ce qui est très important et très favorable du point de vue du retentissement circulatoire.

Enfin, ventilation-minute, fréquence, pression sont réglables indépendamment les unes des autres, ce qui donne une grande maniabilité pour assister un tel malade.

Les dangers qui guettent un trachéotomisé n'ont rien de particulier ici : l'infection, l'encombrement de la trachée (cas de Ri... M.), le

manque d'humidification sont des risques généraux.

De même, les risques de sténose de l'anneau trachéal après fermeture de l'orifice. L'histoire d'Antoine nous donne aussi une idée de ce type d'incident, voire d'accident.

Nous n'insisterons pas sur les contrôles biologiques nécessaires, sur la nécessité d'éviter une alcalose gazeuse (en déprimant le centre respiratoire au besoin), sur l'utilité des abaques de Van Slyke et des diaphragmes de Davenport, ce serait rentrer dans le domaine du traitement des affections neuro-respiratoires d'une manière générale.

Voyons plutôt ce qu'il y a dans cette réanimation de propre au botulisme.

Particularités du traitement
de réanimation dans le botulisme

La sécheresse des muqueuses : est le premier point particulier. Si FREJAVILLE et ses collaborateurs ont pu se féliciter du manque de sécrétion salivaire évitant de faire une trachéotomie chez une malade, en général un tel état est source d'infection particulièrement bucco-pharyngée et aggravant la dysphagie, mais aussi menaçant le malade de conjonctivite ou de parotidite par exemple dont le risque mortel quoique rare a été publié.

Les vomissements, la dysphagie : vont poser des problèmes hydro-électrolytiques et nutritionnels de grande importance. Nous savons les dangers de l'hypopotassémie, nous savons également que ces dysphagiques ont souvent été du fait de ces difficultés d'avaler des anorexiques qui risquent fort de devenir des dénutris si on ne remédie pas rapidement à cette difficulté d'alimentation.

Des perfusions assurant une bonne réhydratation et un apport électrolytique suffisant, une alimentation par sonde tant que la menace de fausses routes plane, une antibiothérapie dès qu'il y a risque d'infection (trachéotomie) ou infection déclarée sont les armes habituelles.

Les petits moyens tels le nitrate de pilocarpine contre l'inhibition des sécrétions ou la prostigmine contre la constipation sont d'utiles adjuvants de cette thérapeutique symptomatique.

PERSPECTIVES D'AVENIR

Les problèmes que pose le botulisme sont multiples et il est difficile d'en synthétiser l'essentiel sans faire d'importantes omissions.

La meilleure conclusion que nous puissions donner de cette étude, nous paraît donc celle qui est d'un intérêt pratique le plus immédiat : y a-t-il de meilleures façons de guérir que la séro-anatoxithérapie ou la réanimation ?

Nos observations (Ri... M. et Antoine) illustrent remarquablement l'importance de la thérapeutique symptomatique d'aujourd'hui. Les succès de la réanimation, essentiellement respiratoire, sont incontestés dans les cas autrefois mortels pouvant se voir dans le botulisme.

Cependant, si nous avons énoncé les réserves actuelles sur l'action de la séro-anatoxithérapie, nous ne désespérons pas de la mise au point d'une thérapeutique étiologique efficace. Les injections artérielles d'acétylcholine de PODESTA et ses collaborateurs nous paraissent peut-être l'ébauche de recherches fructueuses en ce domaine. La voie d'administration adéquate nous manque : nous savons qu'elle n'agit sur un muscle qu'injectée proximalement.

L'acétylcholine peut être l'espoir du traitement du botulisme grave, elle ne doit pas en être l'illusion : nous n'avons pas, par exemple, nié une action centrale de la toxine. Surtout, l'expression "affinité

cholinergique" couramment employée dans les recherches sur l'action botulinique nous paraît à rejeter. A ce sujet, LAMANNA, en 1959, nous fait part d'une constatation importante : un micro-organisme tel que le Bacterium Lactobacillus Plantarum qui synthétise l'acétylcholine et la sécréte dans le milieu de culture, n'est pas affecté par la toxine botulique, ni dans sa capacité de produire et de sécréter l'acétylcholine, ni dans ses autres fonctions vitales ; autrement dit, la présence d'acétylcholine dans un organisme vivant n'est pas une condition suffisante pour l'action de la toxine botulique : un système nerveux organisé doit exister.

Le phénomène primordial du botulisme est de bloquer à un certain niveau (très distal) la transmission d'impulsions nerveuses. Il nous paraît que réussir à lever ce bloquage par un antidote, qui ne sera pas forcément l'antitoxine mais dont l'effet pourrait être un peu celui d'une cathode persistante, serait le traitement le plus spécifique du botulisme et le meilleur.

C O N C L U S I O N S

De 1946 à 1967, huit cas de botulisme ont été traités à la Clinique Médicale A du Centre Universitaire Hospitalier de Strasbourg.

Les plus marquants ont été :

- un cas de récidive de botulisme chez une homme de 25 ans, en 1952 (première atteinte en 1946, à l'âge de 19 ans) : seul, chaque fois, au milieu de convives ayant partagé le même repas toxique, à tomber malade, et chaque fois adressé avec le diagnostic d'appendicite aiguë à l'hôpital.
- Deux cas ayant nécessité une hospitalisation au Service de Réanimation Pasteur :
  . Le premier, une femme de 36 ans qui resta 40 jours sous appareil d'Engström à la suite d'un arrêt cardio-respiratoire brutal survenu au cinquième jour de l'ingestion d'un jambon toxique. L'arrêt cardio-respiratoire ayant été de trop longue durée, elle resta dans le coma durant 56 jours, en état de décérébration et finit par décéder d'encombrement trachéo-bronchique ayant entraîné une broncho-pneumonie massive et bilatérale, lors de son transfert à son hôpital d'origine ;
  . Le deuxième, un homme de 41 ans, intoxiqué avec de la saumure de navets insuffisamment salée, fit des complications multiples : arrêt respiratoire 15 jours après l'ingestion précédé de signes avant-coureurs (déficit respiratoire contrôlé à la gazométrie une semaine après l'ingestion, paralysie diaphragmatique), accidents sériques importants, parotidite aiguë ...
  Il bénéficia d'une ventilation assistée par appareil d'Engström pendant 10 jours et finit par guérir.

Ces deux derniers cas, tous deux en 1967, montrent bien la gravité qu'une telle affection peut revêtir et montrent qu'aujourd'hui encore, en

temps de paix, dans des conditions d'hygiène alimentaire normale, le risque botulique est là, rare heureusement mais toujours redoutable.

A partir de ces cas, nous avons fait un tour d'horizon de cette "intoxication" et il nous est apparu qu'un tel sujet est d'actualité pour bien des raisons.

La première est bactériologique : outre les classiques types A, B, C, D et E, un dernier type : "F" a été découvert en 1960 seulement. Les variations de la toxigenèse suivant les mutations de colonies, les variations de la toxicité en ce qui concerne le choix du sujet suivant des critères nouveaux (sexe et nombre de terminaisons nerveuses, au lieu du poids du corps), le rôle de la trypsine dans l'activation ou l'inactivation de la toxine suivant la durée de son contact avec celle-ci, sont des faits d'étude récente.

De même, nous avons vu que des méthodes de conditionnement alimentaire modernes comme le vide, favorisaient le botulisme E.

Le problème de l'absorption intestinale de la toxine malgré son haut poids moléculaire, la possibilité d'une action toxi-infectieuse doublant l'action toxémique classique ne sont pas encore, quant à eux, clairement élucidés.

La physiopathologie tend à démontrer une action de la toxine botulique à différents niveaux :

- périphérique :

  à la jonction neuro-musculaire, essentiellement, par bloquage de l'impulsion nerveuse à un niveau distal, pré-synaptique, entraînant une chute importante du taux d'acétylcholine libérée qui tombe à sa valeur de repos.

  Accessoirement au niveau :

  du nerf,

  du muscle,

  et d'un muscle particulier : le myocarde.

- central :

une action centrale a été prouvée par des enregistrements électro-myographiques montrant un type de réponse ("H reflexes") visible aussi dans le tétanos, par levée de mécanismes inhibiteurs médullaires.

L'électro-myographie a permis également d'objectiver la "fatigue" botulique comparable à la fatigue myasthénique.

Enfin, au terme de cette étude physiopathologique, il nous a paru qu'il était impropre de parler d'affinité cholinergique de la toxine botulique (celle-ci n'ayant aucune action sur l'acétylcholine directement), mais qu'il valait mieux parler d'affinité pour un système nerveux organisé de type cholinergique. Le bloquage de l'impulsion nerveuse serait le phénomène primordial, précédant la baisse du taux d'acétylcholine.

La Clinique doit tenir compte de deux faits :

- la prédominance de l'atteinte bucco-pharyngée sur les symptômes oculaires pourtant classiques,
- parmi les signes de mauvaise augure, seuls des signes tels que dyspnée, cyanose, troubles du rythme cardiaque ont une réelle valeur pronostique.

Une incubation brève, une extension en moins de quatre jours, une symptomatologie oculaire massive, voire une ophtalmoplégie complète intrinsèque et extrinsèque, sont des signes de danger mais ont tous été signalés dans des cas de guérison et d'évolution simple et sans complication.

Des méthodes de diagnostic complémentaire encore peu courantes, mais pleines d'avenir : mesure de l'indice phagocytaire, hémagglutination, sont à ajouter aux méthodes classiques de recherche de la toxine botulique dans les aliments incriminés ou à la rigueur dans le sang du malade.

La prophylaxie met en jeu la thermolabilité des toxines opposée à la thermorésistance des spores. "Seule, la stérilisation industrielle à l'autoclave à 120° pendant un temps variable, bien précisé, fonction de